

# Crianças expostas e não infectadas pelo HIV – devemos nos preocupar?

Daniela Vinhas Bertolini Coordenadoria Estadual São Paulo Coordenadoria Municipal São Paulo



## Declaração de conflito de interesse

Sem conflitos de interesse

## Introdução



- Após quatro décadas do início da descrição da Aids → mudança do perfil da doença na área materno-infantil
- Progressos no seguimento do paciente e desenvolvimento da TARV levam a conversão da Aids de doença grave para infecção crônica controlável
- Saúde sexual / reprodutiva, direitos sexuais / reprodutivos
- Aumento da sobrevida e redução das infecções oportunistas "envelhecimento" da população pediátrica – pacientes pediátricos infectados são adolescentes / jovens → adultos



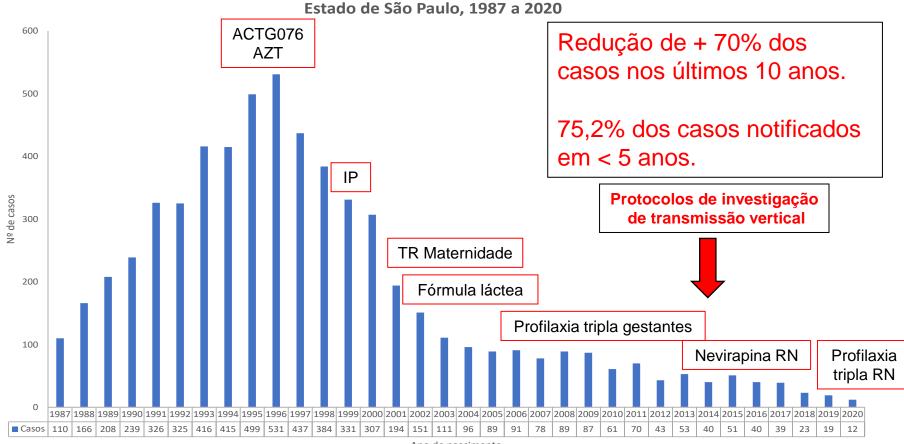
- Gestações nos adolescentes / jovens infectados pelo HIV TV 3° geração
- Sucesso na redução da transmissão vertical → redução significativa dos casos novos com estabilização nos últimos anos
- Redução expressiva da TV HIV no Brasil investimentos sustentáveis no diagnóstico, tratamento e manejo clínico do binômio mãe-filho – Brasil inicia processo de certificação da eliminação da TVHIV (2017)
- Crianças expostas ao HIV



## Impacto das medidas na redução da TV



Número de crianças com HIV/aids por transmissão vertical segundo ano de nascimento.



Fonte: Sinan-VE-Programa Estadual IST/Aids de São Paulo

Ano de nascimento



	2000	2005	2010	2020	2021
Pessoas vivendo com HIV	26 milhões [22,9 milhões – 29,7 milhões]	28.5 milhões [25,1 milhões – 32,5 milhões]	30.8 milhões [27,2 milhões – 35,2 milhões]	37.8 milhões [33,3 milhões – 43,1 milhões]	38,4 milhões [33,9 milhões - 43,8 milhões]
Novas infecções por HIV (Total)	2,9 milhões [2,2 milhões – 3,9 milhões]	2,5 milhões [1,9 milhão – 3,3 milhões]	2,2 milhões [1,7 milhão – 2,9 milhões]	1,5 milhão [1,2 milhão – 2 milhões]	1,5 milhão [1,1 milhão – 2,2 milhões]
Novas Infecções por HIV (15+ anos)	2.4 milhões [1,8 milhão – 3 2 milhões]	2 milhões [1,5 milhão – 2,7 milhões]	1,9 milhão [1,4 milhão – 2,5 milhões]	1,4 milhão [1 milhão – 1,8 milhão]	1,3 milhão [990 mil – 1 9 milhão]
Novas Infecções para o HIV (0 a 14 anos)	520 mil [350 mil – 770 mil]	470 mil [320 mil – 700 mil]			160 mil [110 mil – 230 mil]
Mortes relacionadas à AIDS	1,7 milhão [1,3 milhão – 2,2 milhões]	2 milhões [1,6 milhão – 2,6 milhões]	[1,1 milhão – [540 mil – [51		650 mil [510 mil – 860 mil]
Pessoas com acesso à terapia antirretroviral	560 mil	2 milhões	7,8 milhões 27,2 milhões 28		28,7 milhões
Recursos disponíveis para a resposta ao HIV*	US\$ 5,1 bilhões	US\$ 9,3 bilhões	US\$ US\$ 16,7 bilhões 21,6 bilhões 21		US\$ 21,4 bilhões

https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2022/07/2022\_07\_27\_Factsheet\_PT.pdf



- Transmissão vertical como problema de saúde pública mundial
- Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas Redução da TV meta global OPAS/OMS/DCCI - MS
- VELHOS E NOVOS DESAFIOS!!!!

Qual o melhor esquema para prevenção da TV HIV??

- ❖ Redução máxima do risco de TV HIV
- Segurança para o binômio mãe e bebê

Qual evolução das cças expostas e não infectadas pelo HIV??



POPULAÇÃO EM FRANCA EXPANSÃO



#### Gestantes / Crianças expostas ao HIV

#### ✓ Mundo

- 1.2 milhões de mulheres com HIV tornam-se gestantes anualmente
- 2000 → 6,7 milhões
   cças expostas não infectadas pelo HIV
- 2018 → 14,8 milhões
- ✓ BR
- 2000 2022 → 149.591 gestantes
- $2015 2022 \rightarrow 54.804$  cças expostas
- 2021 → 8.323 gestantes / 7.026 cças expostas subnotificação
- ✓ SP
- 2000 2022 → 29.840 gestantes / 30.439 cças expostas subnotificação
- 1252 gestantes/ano em SP (5 anos)
- Notificação gestante/cça exposta 1999 binômio
- 2010 notificações separadas



## Protocolo de prevenção TV HIV



- Força tarefa começa antes da criança nascer!!!!
- Investimento TOTAL no protocolo de prevenção de TV do HIV
- Ideal diagnóstico antes da gestação testagem da futura gestante e parceiro - iniciar ARV – CV indetectável
- Testagem na 1° consulta de PN no diagnóstico da gestação
- Uso de ARV para TODAS as gestantes
- Atingir a CV indetectável o mais rápido possível
- Escolha da via de parto adequada
- Uso de AZT endovenoso para parturiente casos indicados
- Cuidados com o RN
- Introdução do ARV para o RN
- Não amamentação materno ou cruzado



## Protocolo de prevenção TV HIV





Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis

#### NOTA INFORMATIVA № 6/2021-.DCCI/SVS/MS

Dispõe sobre a recomendação do medicamento Raltegravir 100mg (RAL) granulado para suspensão oral no tratamento de crianças expostas ou vivendo com HIV, o diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças com menos de 18 meses de idade e sobre o tratamento para crianças vivendo com HIV, e inclui orientações do manejo de crianças expostas ao HIV pré-termo e ou/baixo peso.



QUADRO 1. Classificação de Risco de exposição ao HIV		
	Mães sem pré-natal <b>OU</b> ;	
	Mães sem TARV durante a gestação <b>OU</b> ;	
	Mães com indicação para profilaxia no momento do parto e que não a receberam <b>OU</b> ;	
	Mães com início de TARV após 2ª metade da gestação <b>OU</b> ;	
Alto Risco	Mães com infecção aguda pelo HIV durante a gestação ou aleitamento <b>OU</b> ;	
	Mães com CV-HIV detectável no 3º trimestre, recebendo ou não TARV <b>OU</b> ;	
	Mães sem CV-HIV conhecida <b>OU</b> ;	
	Mães com Teste Rápido (TR) positivo para o HIV no momento do parto (sem diagnóstico e/ou seguimento prévio).	
Baixo Risco	Uso de TARV desde primeira metade da gestação <b>E</b> com Carga Viral (CV) do HIV indetectável a partir da 28ª semana (3° trimestre) <b>E</b> sem falha na adesão à TARV	

Quadro 2. Utilização de antirretroviral na profilaxia de criança exposta conforme idade gestacional (IG) e risco de exposição

Risco	IG	AZT	зтс	RAL	NVP
Baixo Risco	Qualquer IG	X	Não usar	Não usar	Não usar
Alto Risco	37 semanas ou mais	X	X	X	Não usar
	34 semanas a 37 semanas	x	x	Não usar	x
	< 34 semanas	Х	Não usar	Não usar	Não usar

- ≥ 37sem AZT, 3TC, RAL 28 dias
- 34 a 37sem AZT, 3TC 28 dias e NVP 14 dias
- < 34sem AZT 28 dias</li>
- Doses conforme NI

## Protocolo de prevenção TV HIV



TABELA 1. SEGUIMENTO LABORATORIAL DA CRIANÇA EXPOSTA				
Exame	Quando coletar			
	Ao nascimento			
CV-HIV <sup>A,B</sup>	14 dias de vida			
CV-HIV*	2 semanas após término da profilaxia (6 semanas de vida)			
	8 semanas após término da profilaxia (12 semanas de vida)			
Anticorpos Anti – HIV <sup>C</sup>	12 meses			

- A Toda CV-HIV detectável, independentemente do valor, necessita de nova coleta de CV-HIV imediatamente.
- B Crianças sintomáticas deverão ser investigadas imediatamente.
- C Caso anti HIV reagente, repetir exame com 18 meses.



## Crianças expostas não infectadas pelo HIV



Grupo bastante expressivo de crianças – população global em expansão Múltiplas exposições precoces na vida

- HIV e ARVs
- ambiente intraútero imunologicamente perturbado
- o potencial doença física e algumas vezes psiquica materna
- exposição amplificada a patógenos infecciosos
- o circunstâncias socioeconômicas desafiadoras
- nutrição infantil abaixo do ideal



### ENI HIV - Risco infeccioso



# Relatos iniciais de risco infeccioso acrescido nesse grupo iniciaram-se na década de 90, com maiores taxas de óbito em relação a população geral



1696

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Dec. 2, 1993

#### A PROSPECTIVE STUDY OF DIARRHEA AND HIV-1 INFECTION AMONG 429 ZAIRIAN INFANTS

Donald M. Thea, M.D., Michael E. St. Louis, M.D., Uvoya Atido, B.A., Kakanda Kanjinga, M.D., Biyela Kembo, Mbala Matondo, Tshimpaka Tshiamala, Claude Kamenga, M.D., Farzin Davachi, M.D., Christopher Brown, M.D., William M. Rand, Ph.D., and Gerald T. Keusch, M.D.

2x mais diarréia persistente em expostos não infectados

#### Increased Risk of Early Measles in Infants of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Seropositive

Mothers Get access

J.E. Embree, P. Datta, W. Stackiw, L. Sekla, M. Braddick, J.K. Kreiss, H. Pamba, I. Wamola, J.O. Ndinya-Achola, B.J. Law ... Show more

The Journal of Infectious Diseases, Volume 165, Issue 2, February 1992, Pages 262–267,

Maior incidência de sarampo com taxa de letalidade 10-20% maior em expostos não infectados

### **ENI HIV – Mortalidade**



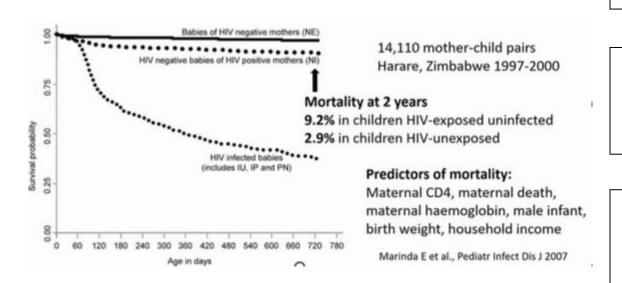
## Child Mortality According to Maternal and Infant HIV Status in Zimbabwe



Marinda, Edmore MSc\*; Humphrey, Jean H. ScD<sup>†</sup>; Iliff, Peter J. MRCPCH\*; Mutasa, Kuda BSc\*; Nathoo, Kusum J. MRCP<sup>‡</sup>; Piwoz, Ellen G. ScD<sup>§</sup>; Moulton, Lawrence H. PhD<sup>†</sup>; Salama, Peter MD, MPH<sup>||</sup>; Ward, Brian J. MD<sup>¶</sup> the ZVITAMBO Study Group

#### Author Information ⊗

The Pediatric Infectious Disease Journal: June 2007 - Volume 26 - Issue 6 - p 519-526 doi: 10.1097/01.inf.0000264527.69954.4c



Mortalidade aumentada até 2 anos entre cças expostas não infectadas pelo HIV

Doença materna avançada foi o maior preditor nesse grupo

Infecções respiratórias foram as maiores causas de óbito.

## ENI HIV - Risco infeccioso



ARTICLES | VOLUME 369, ISSUE 9571, P1440-1451, APRIL 28, 2007

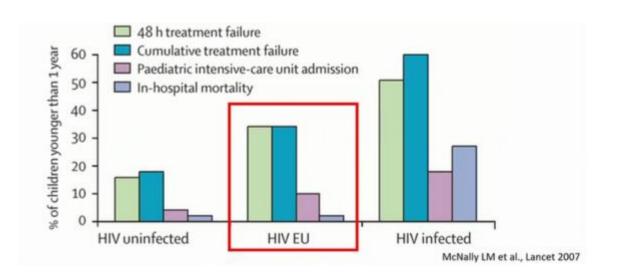
#### THE LANCET

Effect of age, polymicrobial disease, and maternal HIV status on treatment response and cause of severe pneumonia in South African children: a prospective descriptive study

Dr Lisa M McNally, MRCP 🙏 🖾 Prakash M Jeena, FCP Kavitha Gajee, FCPath Stanley A Thula, FCP

Prof A Willem Sturm, MD Prof Sharon Cassol, PhD et al. Show all authors

Published: April 28, 2007 DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60670-9



#### **ENI HIV – Mortalidade**





Systematic Review | ₫ Open Access | ⓒ 🛊 😑 💲

## Mortality risk and associated factors in HIV-exposed, uninfected children

Shino Arikawa 🔀, Nigel Rollins, Marie-Louise Newell, Renaud Becquet

First published: 19 April 2016 | https://doi.org/10.1111/tmi.12695 | Citations: 25

#### Mortalidade cumulativa combinada em

- \* HEU foi 5,5% aos 12m e 11% aos 24m
- \* HUU foi 1,9% aos 12m e 2,4% aos 24m

Estudos muito heterogêneos – mais pesquisas necessárias para aval fatores de risco

#### **ENI HIV – Mortalidade**





# A meta-analysis assessing all-cause mortality in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children

Brennan, Alana T.; Bonawitz, Rachael; Gill, Christopher J.; Thea, Donald M.; Kleinman, Mary; Useem, Johanna; Garrison, Lindsey; Ceccarelli, Rachel; Udokwu, Chinenye; Long, Lawrence; Fox, Matthew P.

Author Information ⊗

AIDS: September 24, 2016 - Volume 30 - Issue 15 - p 2351-2360

doi: 10.1097/QAD.0000000000001211

Meta-análise envolvendo 22 coortes, 1994-2016, com >29mil cças envolvidas

HEU tiveram 60-70% de risco acrescido de óbito x HUU

ARV materno anterior a gestação, condição clínica materna importantes fatores na oscilação desses resultados

## ENI HIV – Hospitalização



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE





Rates of Hospitalization and Infection-Related Hospitalization Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Exposed Uninfected Children Compared to HIV-Unexposed Uninfected Children in the United States, 2007–2016

Sarah M. Labuda, Yanling Huo, Deborah Kacanek, Kunjal Patel, Skrista Huybrechts, Jennifer Jao, Christiana Smith, Sonia Hernandez-Diaz, Gwendolyn Scott, Sandra Burchett, Fatima Kakkar, Ellen G. Chadwick, and Russell B. Van Dyke; for the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study Clin Infect Dis. 2020 Jul 11;71(2):332-339. doi: 10.1093/cid/ciz820.

As crianças do HEU tiveram taxas aproximadamente 2 x mais internações por todas as causas pesquisadas em comparação com HUUs.

Não houve diferença significativa na mortalidade.

#### ENI HIV – Risco cardiovascular

- X
- Miocardiopatia → redução da dimensão e massa do ventrículo esquerdo e parede septal, alterações de contratilidade diastólica nos primeiros dois anos de vida.
- ENI com índices ecocardiográficos significativamente diferentes quando comparados com NENI - sintomas subclínicos, porém significativos – 4 anos.
- 6 meses níveis significativamente mais elevados PA 50% das ENI critérios para hipertensão x 3,7% nas NENI → comprometimento cardíaco subclínico associado a hipertensão nos ENI nessa idade → elevar o risco cardiovascular a longo prazo.
- Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) ENI > 6 anos reunidos de vários centros dos Estados Unidos, mesmos achados
- Monitoramento contínuo ecocardiográfico seriado entre os ENI, seria importante visando o diagnóstico precoce de tais alterações.
- Mais estudos vida adulta ???

## ENI HIV – Baixa Estatura / Risco metabólico



Clinical Infectious Diseases

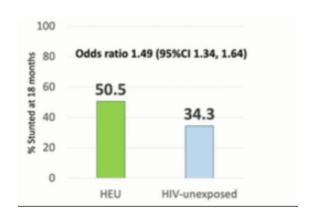
#### MAJOR ARTICLE

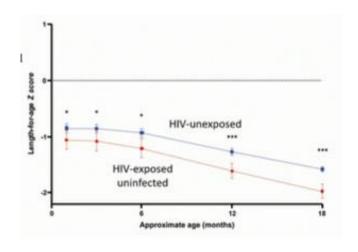






- PHACS SMARTT ENI sobrepeso risco cardiometabólico a longo prazo
- Maior incidência de obesidade na adolescência ENI maior risco para hipertensão arterial.
- Repercussões na vida adulta????



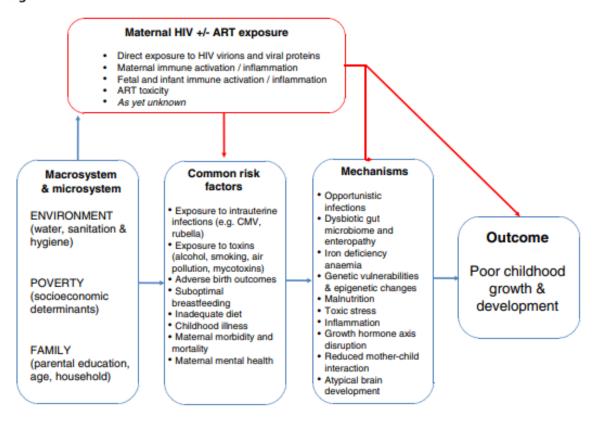




Check for updates

## Growth and Neurodevelopment of HIV-Exposed Uninfected Children: a Conceptual Framework

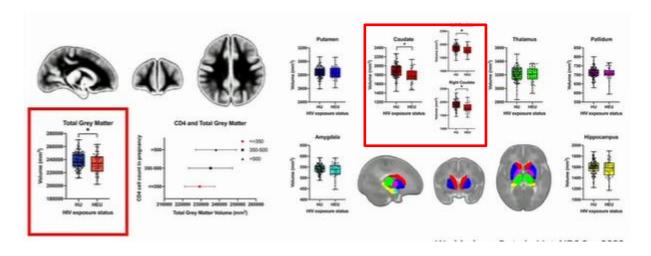
Catherine J. Wedderburn <sup>1,2</sup> · Ceri Evans <sup>3,4</sup> · Shunmay Yeung <sup>1</sup> · Diana M. Gibb <sup>5</sup> · Kirsten A. Donald <sup>2</sup> · Andrew J. Prendergast <sup>3,4</sup>



## **ENI HIV - neurodesenvolvimento**



- Meta análise de 8 estudos de alta qualidade, reunindo cerca de 5000 cças mostraram deficiências no desenvolvimento motor grosso e na linguagem expressiva em fases precoces da vida em cças expostas ao HIV, não havendo alterações cognitivas, linguagem receptiva e habilidade motora fina. Nenhum efeito consistente da exposição aos ARV materno foi detectado.
- Alteração estrutural cerebral redução volumétrica já na 3° semana de vida em áreas que controlam coordenação motora e fluência verbal – substância cinzenta e núcleo caudado.





## SMARTT

## HEARING LOSS AND IN UTERO ARV EXPOSURE IN CHILDREN WHO ARE HIV EXPOSED BUT UNINFECTED

Peter Torre<sup>1</sup>, Zhongli Zhang<sup>2</sup>, Toinette Frederick<sup>3</sup>, Murli Purswani<sup>4</sup>, Howard J. Hoffman<sup>5</sup>, Paige L. Williams<sup>2</sup>, Tzy-Jyun Yao<sup>2</sup> for the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS)

<sup>1</sup>San Diego State University, San Diego, USA, <sup>2</sup>Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, MA, USA, <sup>3</sup>University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, <sup>4</sup>Bronx-Lebanon Hospital Center,

Bronx, NY, USA, <sup>5</sup>NIH, Bethesda, MD, USA

Prevalence of hearing loss in 5year-old CHEU was 15%. For CHEU with ARV exposure initiated **after conception**, TDF/FTCcontaining regimens may be protective for hearing loss relative to ZDV/3TC-containing regimens.

## W

#### Mtb infection in children with and without HIV-exposure in the first year of life

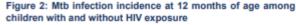
00698

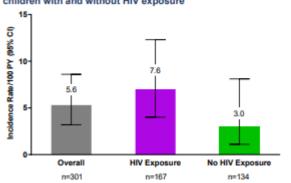
Sylvia M. LaCourse MD, MPH¹, Jerphason Mecha BS², Jaclyn N. Escudero MPH¹, Barbra A. Richardson PHD¹, Elizabeth Maleche-Obimbo MBChB, MMed, MPH, FPulm³,

Daniel Matemo MPH², John Kinuthia MBChB, MMed, MPH¹.², Grace John-Stewart MD, PhD¹.²

¹ University of Washington, Seattle, WA, USA, ² Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya, ³ University of Nairobi, Nairobi, Kenya

Infant Mtb infection incidence by 12 months of age (measured by TST) was 2.5-fold higher among children with HIV exposure, though not statistically significant, despite high levels of maternal isoniazid preventive therapy.





Croi 2022 - Póster 697, 698

#### **ENI HIV – outros achados**



- Toxicidade mitocondrial ITRN → alteração dos níveis de DNA mitocondrial em RN
- convulsões, atrasos cognitivos e motores, alterações de exames de imagem de SNC, hiperlactatemia, disfunção cardíaca e mesmo óbito.

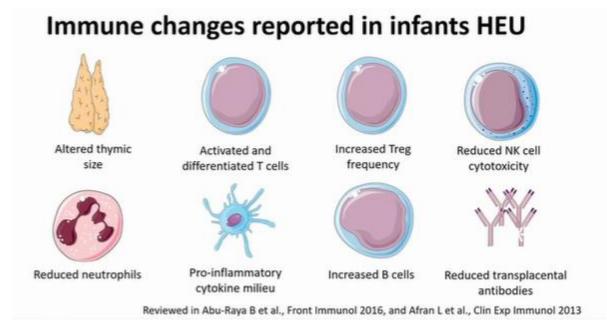
- Risco de câncer teórico e não se confirmou nos estudos
- Risco de tumores cerebrais limítrofe superior ao esperado na população geral, sem risco elevado para leucemia e outros tipos de câncer.
- Necessários estudos fase adulta





#### Quais as causas para a pior evolução??

 HIV - infecção viral crônica materna → alterações que incluem inflamação placentária, com redução da transferência de anticorpos maternos, induzindo alterações da resposta da imunidade inata, entre outras, desencadeando alterações da resposta imune do bebê a patógenos e vacinas.









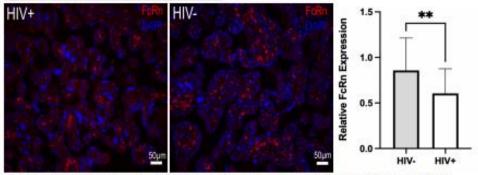
00683

#### HIV-related Differences in Placental Immunology: Data from the PRACHITI Cohort

Jyoti S Mathad¹, Ramesh Bhosale², Mallika Alexander³, Shilpa Naik², Vandana Kulkarni³, Lisa M. Cranmer⁴, Andrea Chalem¹, Jun Lei⁵, Jin Liu⁵, Anna Chudnovets⁵, Anguo Liu⁵, Rupak Shivakoti⁶, Amita Gupta³,⁵, Irina Burd⁵
¹Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA, ² BJ Government Medical College, Pune, India, ³Johns Hopkins India Private Ltd, Pune, India,⁴Emory School of Medicine, Atlanta, GA, USA,
⁵Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA, ˚Columbia School of Public Health, New York, NY, USA

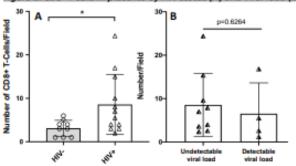
There was significantly <u>lower</u> <u>FcRn expression</u> and <u>higher</u> <u>CD8+ T-cell abundance</u> in placenta from women living with HIV, regardless of viral load.

Figure 1. FcRn expression in placenta by HIV status



Relative expression of FcRn was significantly lower in placenta from women living with HIV (0.54, left) compared to placenta from women living without HIV (0.84, middle) (p<0.01) and was not associated with CD4\* count or HIV viral load.

Figure 2. CD8+ T-cells in placenta by HIV status (A) and viral load (B)



Placental abundance of CD8+ T-cells was higher in women living with HIV compared to women without HIV (A), but was not affected by viral suppression (B).



#### Quais as causas para a pior evolução??

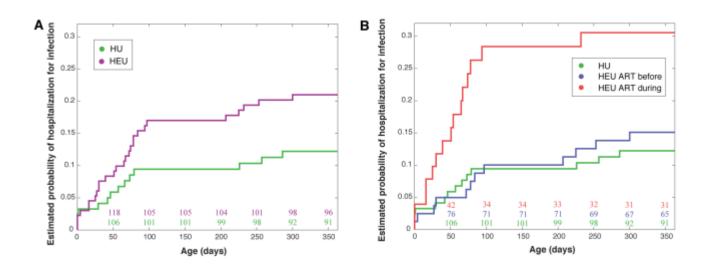
- ARV
- alterações já eram vistas antes do uso em larga escala dos ARV
- o achados são bem heterogêneos
- o estudos de Prep em gestantes, trazem resultados tranquilizadores
- encontros específicos de fatores de piora baixo peso ao nascer, prematuridade
- Fatores sócio-econômicos



## Crianças expostas não infectadas pelo HIV

#### Intervenções

- Evitar infecção em mulheres, exposição ao vírus, TV HIV
- Tratamento materno precoce, supressão viral e estabilização clínica



Goetghebuer T, et al. Clin Infect Dis, 2019:68

## **ENI HIV - Recomendações**



- Seguimento compartilhado infectoped x pediatria até conclusão diagnóstica
- Após seguimento pediatria + anual infectoped
- Monitoramento até final da adolescência
- Alta com resumo de alta / exames / Sinan
- Transferência do cuidado x revelação diagnóstica profissional / criança



## **ENI HIV - Recomendações**



- Anamnese Exame físico
- Monitorar intercorrências, DNPM, saúde mental, aval nutricional, PA
- Triagem laboratorial hemograma, transaminases, glicemia, lactato
- Ecocardiograma sempre que possível
- Individualizar conduta se necessário / Especialistas
- Imunização
- Capacitação rede de pediatras / generalistas
- O que monitorar??
- Garantia do sigilo



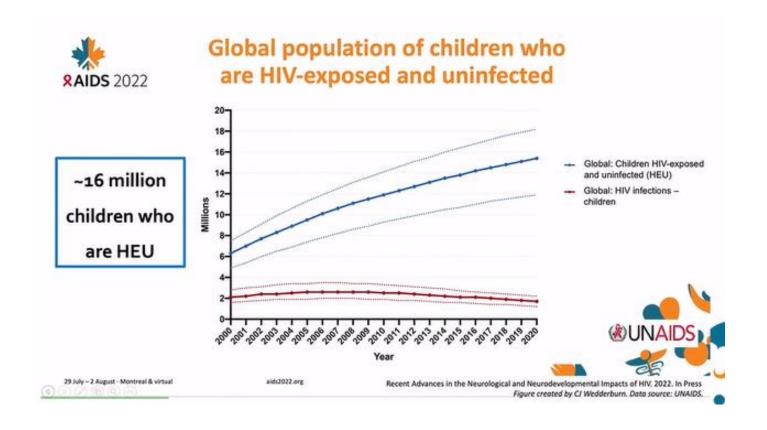
## Crianças expostas não infectadas pelo HIV

## 8th workshop on children and adolescents with perinatal HIV exposure – IAC 2022

- Neurodesenvolvimento ideal da infância tem implicações significativas para a trajetória de vida da criança.
- Evidências atualizadas dos resultados de pesquisas.
- Workshop com pesquisadores, médicos, implementadores de programas, formuladores de políticas e defensores
- Catalisador para moldar agendas de pesquisa e políticas de saúde para apoiar essa população de crianças e adolescentes a atingir seu pleno potencial humano.







# Crianças expostas e não infectadas pelo HIV – devemos nos preocupar?



Dados impõe ao sistema e profissionais de saúde que se adote um olhar diferenciado a esse grupo, melhora do mapeamento, pesquisas e políticas de saúde para garantirmos o pleno desenvolvimento dessas crianças com uma boa qualidade de vida.

Equidade de cuidado HIV x ENI x NENI







# Crianças expostas e não infectadas pelo HIV – devemos nos preocupar?



Não desestimular os profissionais a incentivarem as gestações dentro das famílias que vivem com HIV!!!

Melhorar observação e assistência às crianças e adolescentes durante o seguimento – rede básica e especializada!!!

Melhorar a saúde materna, antes mesmo da gestação → diagnóstico precoce, instituição de ARV precocemente, CV indetectável, recuperação imunológica → influência marcante não apenas no risco de TV HIV, mas na evolução das ENI

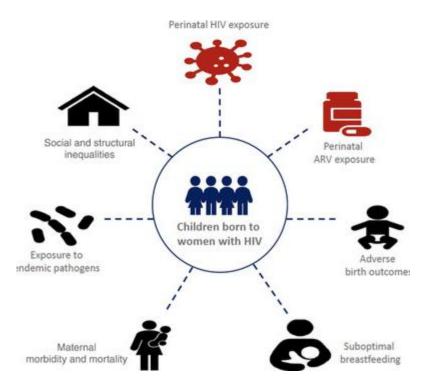






## Crianças expostas não infectadas pelo HIV

#### **Gerenciamento do pacote de riscos**





Slogrove AI, J Int Aids Soc, 2021

United Nations Sustainable Development Goals



## Obrigada!!!

<u>danielabertolini@hotmail.com</u> <u>daniela.bertolini@crt.saude.sp.gov.br</u>