

## **MANAGEMENTUL NOU-NASCUTULUI SI SUGARULUI EXPUS INFECTIEI HIV**

**Update 2019**

Dr. Mariana Mărdărescu, Dr. Cristina Petre

Deși riscul de transmitere materno-fetală a infecției cu HIV este în scădere, riscul de deces, printre nou-născuții infectați HIV, în primul an de viață, este ridicat. În acest context, testarea precoce, obținerea, cât mai rapidă a rezultatului și inițierea tratamentului sunt esențiale.

Nou-născutul expus perinatal infecției HIV este considerat la risc de infectare, strategiile preventive de reducere a TMF a infecției HIV fiind:

1. Testarea universală și cât mai precoce a tuturor gravidelor
2. Administrarea profilaxiei ARV în timpul sarcinii și nașterii și, ulterior, copilului
3. Operație cezariană programată înainte de debutul travaliului și de ruperea membranelor
4. Alimentație exclusiv artificială
5. Monitorizarea copilului pentru determinarea, cât mai rapidă, a statusului HIV
6. Evaluarea riscului nou-născutului de posibile toxicități, pe termen scurt și lung, în urma expunerii la medicația antiretrovirală „in utero” și după naștere
7. Profilaxia pneumocistozei
8. Evaluarea pentru coinfecții materne (hepatită B, C, sifilis, infecție CMV, toxoplasmoză, infecție cu virus herpetic)
9. Vaccinarea nou-născutului și sugarului expus perinatal HIV
10. Suportul familiilor cu infecție HIV (medical, psihologic, social, educațional)

### ***Diagnosticul infecției HIV la nou-născut***

La grupa de vârstă 0-18 luni, diagnosticul de infecție HIV se poate stabili numai prin metode virusologice (HIV-RNA/HIV-DNA).

Testele serologice, inclusiv noile teste combinate Ag-Ac (de a 4-a și a 5-a generație) nu stabilesc prezența virusului HIV la această grupă de vârstă, din cauza transferului de anticorpi transplacentari de la mamă. (1,3)

Un prim test virusologic pozitiv va fi confirmat, cât mai rapid, prin repetare pe o nouă probă de sânge, din cauza posibilității apariției unor rezultate fals pozitive (atât cu teste HIV-RNA cât și HIV-DNA). (1)

Unii experți confirmă absența HIV la 12-18 luni, la copiii expuși și care nu au avut nici un test virusologic pozitiv, prin teste serologice.

Excluderea definitivă a infecției HIV la copii cu vârsta între 18-24 luni, cu serologie HIV pozitivă, se va baza pe un test virusologic.

Diagnosticul copiilor cu expunere non-perinatală, peste 24 de luni, se bazează pe serologie HIV (sau teste Ag, Ac).

Un copil cu test HIV pozitiv, cu o mamă al cărei status HIV este necunoscut, se presupune a fi expus HIV. (1)

### **Momentul testării HIV**

Momentul optim pentru testarea virusologică în vederea diagnosticului infecției HIV la copii este determinată de mai mulți factori. (3)

- momentul în care survine infecția (in utero, intrapartum, postpartum, în cursul alăptării)
- sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive ale metodei folosite
- riscul de mortalitate prin vârstă (prematuritate).

Se vor avea în vedere noțiunile de:

- **risc scăzut de infectare**- pentru copii născuți din mame cunoscute cu infecție HIV, care au primit ARV în cursul sarcinii și au supresie virală susținută (definită ca HIV-RNA sub limite minime de detecție printr-o metodă ultrasensibilă) și fără probleme de aderență).
- **risc înalt de infectare**- pentru copii născuți din mame cu infecție HIV care nu au primit îngrijire prenatală, fără ARV antepartum/intrapartum, au primit numai tratament intrapartum; mame care au început ARV târziu în sarcină sau au niveluri detectabile HIV, aproape de momentul nașterii, inclusiv cele care au primit combinație ARV și nu au supresie virală susținută. (2)

Atât recomandările ghidurilor americane, cât și cele ale OMS, indică testarea, la naștere, pentru nou-născuții la risc înalt de transmitere a HIV. (3)

Copiii expuși HIV vor fi retestați la **14-21 de zile; 1-2 luni; 4-6 luni**. (1)

Recomandările BHIVA legate de momentul testării sunt:

- în decursul primelor 48 de ore după naștere
- la 14 zile (în caz de risc înalt)
- la 6 săptămâni (sau cel puțin 2 săptămâni după întreruperea profilaxiei)
- La 12 săptămâni (sau cel puțin 8 săptămâni după încetarea profilaxiei)
- În orice moment, în caz de risc adițional de infectare (4)

Infecția HIV poate fi diagnosticată **definitiv** printr-un test virusologic, la copii alimentați artificial expuși, până la vârsta de 1-2 luni și, virtual, la toți copiii cu infecție HIV, până la vârsta de 4 luni. Un test virusologic pozitiv trebuie confirmat, cât mai rapid, pe o nouă probă de sânge.

Infecția HIV poate fi, **prezumptiv**, exclusă, la sugarii alimentați artificial, cu două sau mai multe teste virusologice negative (unul la  $\geq 14$  zile și unul la  $\geq 4$  săptămâni) sau un test virusologic negativ la  $\geq 8$  săptămâni sau un test serologic negativ la  $\geq 6$  luni.

Excluderea **definitivă** a infecției HIV la copiii alimentați artificial se bazează pe două sau mai multe teste virusologice (RNA, DNA), unul la  $\geq 1$  lună și unul la  $\geq 4$  luni, sau două teste serologice negative, din probe separate, obținute la  $\geq 6$  luni.

Atât pentru excluderea prezumptivă cât și pentru cea definitivă, copilul nu trebuie să aibă evidențe de laborator (nici un test virusologic pozitiv sau CD4 scăzut) sau clinice de infecție HIV. (5)

O problemă aparte de diagnostic o indică infecțiile cu grup **M non-subtip B și grup O HIV-1 și infecția cu HIV-2**. Testele HIV RNA PCR actuale și testele de diagnostic RNA calitativ au o sensibilitate îmbunătățită pentru detectarea infecțiilor cu non-subtip B și tulpinilor grup O. În aceste cazuri testarea se poate face cu teste calitative RNA PCR sau teste *dual-target total DNA/RNA* pentru evaluarea copilului în loc de teste DNA PCR (în situația în care se suspicionează o infecție cu un astfel de virus). (1)

### ***Testele virusologice***

#### ***Testul HIV-ARN***

Testul HIV ARN cantitativ detectează ARN-ul viral extracelular, în plasmă. Specificitatea este de 100 % la naștere, la 1, 3, 6 luni- comparabilă cu cea a testelor HIV-ADN PCR.

Testarea la naștere va detecta copiii care au achiziționat HIV *in utero*. (6)

Testul HIV-ARN identifică **25-58 %** din copiii cu infecție HIV la naștere-**prima săptămână, 89 %- în prima lună; 90-100 % la 2-3 luni** (similar testelor HIV-ADN PCR pentru diagnosticul precoce al HIV).

Rezultatul testului HIV-ARN poate fi afectat de tratamentul antenatal al mamei sau de combinațiile profilactice ARV ale copilului. Aceste teste pot fi mult mai sensibile decât testele HIV-ADN PCR pentru detectarea non-subtip B HIV.

Există și teste HIV-ARN calitative, ca alternativă, ce pot fi utilizate.

### ***Testul HIV-ADN***

Este o tehnică sensibilă pentru detectarea ADN-ului specific HIV din celulele mononucleare conținute de sângele periferic.

Specificitatea sa este de **99,8 % la naștere și 100 % la 1,3,6 luni**. Identifică **20-55 %** din copiii HIV-pozitivi la naștere- **prima săptămână de viață și peste 90 % la 2-4 săptămâni, 100 % la 3-6 luni. (7)**

### ***Profilaxia copilului expus perinatal la infecția cu HIV***

Toți copiii expuși perinatal la infecție HIV trebuie să primească profilaxie postpartum, pentru reducerea riscului de transmitere a infecției HIV de la mamă. (8)

Profilaxia trebuie începută cât mai aproape de momentul nașterii- în primele 4 ore (8) sau în primele 6-12 ore de la naștere (9).

Selecția regimului folosit se va determina în funcție de factori ce țin de mamă și factori ai copilului și care influențează riscul de transmitere.

Folosirea regimurilor ARV la nou-născut include:

- Profilaxia ARV- administrarea unuia sau mai multor droguri unui nou-născut fără infecție HIV documentată, pentru reducerea riscului de achiziție a infecției.
- Terapia ARV-HIV empirică- administrarea a trei droguri unui nou-născut la cel mai înalt risc de achiziție a infecției HIV. Terapia empirică se dorește a fi un tratament preliminar pentru un nou-născut care este, mai târziu, documentată a avea HIV, dar, de asemenea, se dorește ca profilaxie împotriva achiziției HIV pentru acei nou-născuți expuși *în utero*, în cursul procesului nașterii, al alăptării.

- Terapia HIV – administrarea a trei droguri ARV la doze terapeutice- pentru nou-născuții cu infecție HIV documentată. (10)

Nou-născuții din mame cu status HIV necunoscut, cu test HIV pozitiv în cursul travaliului sau la scurt timp după naștere vor primi un regim profilactic ARV/terapie empirică în funcție de riscul considerat. (10).

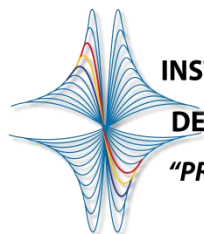
Intervalul în care profilaxia/terapia ARV poate fi inițiată la nou născut nu este bine definit. (10)

Ghidurile americane recomandă profilaxie copiilor expuși, în funcție de vârsta gestațională și de riscul de transmitere a infecției.

#### Management-ul ARV al nou-născutului expus perinatal HIV în funcție de factorii de risc(11)

Grad de risc de achiziție a infecției HIV	Criterii de încadare	Management-ul ARV neonatal
Risc scăzut de transmitere HIV perinatală	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mame care au primit ARV în timpul sarcinii cu supresie virală susținută aproape de momentul nașterii și fără probleme de aderență la tratament</li> </ul>	<b>ZDV</b> timp de 4 săptămâni
Risc crescut de transmitere HIV perinatală	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mame care nu au primit tratament ARV ante/intrapartum.</li> <li>• Mame care au primit tratament ARV numai intrapartum</li> <li>• Mame care au primit tratament antepartum și intrapartum dar care au V.L. detectabilă aproape de momentul nașterii, mai ales dacă nașterea a fost vaginală.</li> <li>• Mame cu infecție HIV acută, în cursul sarcinii sau în cursul alăptării, situație în care mama va înceta imediat alăptarea</li> </ul>	Profilaxie cu 2 droguri ARV cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ZDV</b>- 6 săptămâni și 3 doze <b>NVP</b> (doze profilactice, prima doză în primele 48h după naștere, a doua doză la 48h după prima, a treia doză la 96h după cea de-a doua)</li> </ul> SAU <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapie HIV empirică fie cu <b>ZDV, 3TC, NVP</b> (doze de tratament) sau <b>ZDV, 3TC, RAL</b> (administrare din momentul nașterii până la 3 săptămâni după naștere).</li> </ul>
Expunere HIV neonatală prezumtivă	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mame cu status HIV necunoscut, care au un test HIV pozitiv la naștere sau postpartum sau ai căror nou-născuți au un test HIV pozitiv</li> </ul>	Tratament ARV ca și în cazul celor cu risc crescut  Tratamentul ARV la nou-născuți va fi întrerupt imediat ce teste suplimentare infirmă infecția HIV a mamei.
<b>Nou-născuți cu HIV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Test virusologic pozitiv la nou-născut</b></li> </ul>	<b>Regim terapeutic cu trei droguri, în doze terapeutice</b>

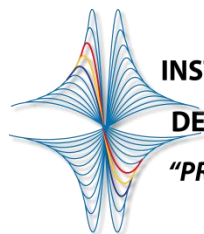
Tabel preluat din Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. P. H-3  
Disponibil la: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>



### Management-ul ARV la nou-născut în funcție de riscul infectării HIV (12)

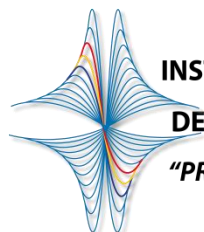
Nou-născuți aflați la risc scăzut de transmitere HIV neonatală	
Regim terapeutic recomandat	Durață recomandată
<ul style="list-style-type: none"><li><b>ZDV</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><b>ZDV- 4 săptămâni</b></li></ul>
Nou-născuți aflați la risc crescut de transmitere HIV perinatală	
<ul style="list-style-type: none"><li>Profilaxie cu 2 ARV cu: <b>ZDV</b> și 3 doze <b>NVP</b></li></ul> SAU	<ul style="list-style-type: none"><li><b>ZDV- 6 săptămâni; 3 doze de NVP în cursul primei săptămâni de viață</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Terapie HIV empirică cu: <b>ZDV/3TC/NVP</b></li></ul> SAU	<ul style="list-style-type: none"><li><b>ZDV- 6 săptămâni; 3TC și NVP administrate timp de 2-6 săptămâni, până la 6 săptămâni de viață</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Terapie HIV empirică cu: <b>ZDV/3TC/RAL</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><b>ZDV- 6 săptămâni; 3TC și RAL administrate 2-6 săptămâni până la 6 săptămâni de viață</b></li></ul>
Nou-născuți cu infecție HIV	
<ul style="list-style-type: none"><li>Terapie HIV cu: <b>ZDV/3TC/NVP</b></li></ul> SAU	<ul style="list-style-type: none"><li>Terapie continuă</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Terapie HIV cu: <b>ZDV/3TC/RAL</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Terapie continuă</li></ul>

Tabel preluat din Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. P. H-4 Disponibil la: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>



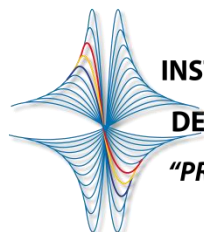
### Recomandări de dozare ale tratamentului ARV la nou-născut

Indicație de profilaxie				
ARV	Risc scăzut		Risc crescut	
ZDV*	<p><b>≥35 săptămâni VG la naștere:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZDV: 4mg/kg/doză oral BID</li> </ul> <p>Doză simplificată în funcție de intervale de greutate pentru n.n 35 săptămâni VG la naștere</p>		<p><b>≥35 săptămâni VG la naștere</b></p> <p><i>Naștere-4 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZDV: 4mg/kg/doză oral BID</li> </ul> <p><i>Vârsta &gt; 4 săptămâni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZDV: 12mg/kg/doză oral BID</li> </ul> <p>Doză simplificată pentru nou-născuții cu VG ≥ 35 săptămâni, de la naștere până la 4 săptămâni de viață</p>	
	<b>Greutate kg</b>		<b>Volum (mL) ZDV 10mg/mL sirop oral BID</b>	
	2-3kg		1mL	
	3-4kg		1.5mL	
	4-5kg		2mL	
<p><b>≥30-&lt;35 săptămâni VG- la naștere:</b></p> <p><i>Naștere-2 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZDV 2mg/kg/doză oral BID</li> <li>2 săptămâni la 4-6 săptămâni de viață</li> <li>ZDV 3mg/kg/ doză oral BID</li> </ul>		<p><b>≥30-&lt;35 săptămâni VG la naștere</b></p> <p><i>Naștere-2 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZDV 2mg/kg/doză oral BID</li> <li>2 săptămâni la 6-8 săptămâni de viață:</li> <li>ZDV 3mg/kg/doză oral BID</li> <li>&gt;6-8 săptămâni</li> <li>ZDV 12mg/kg/doză oral BID</li> </ul>		

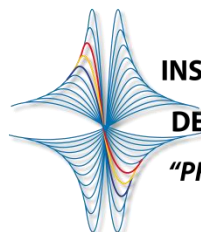


<b>Indicație de profilaxie</b>			
<b>ARV</b>	<b>Risc scăzut</b>	<b>Risc crescut</b>	<b>Risc crescut: terapie empirică</b>
	<p><b>&lt; 30 săptămâni VG la naștere</b></p> <p><i>Naștere-4-6 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV 2mg/kg/doză oral BID</li> </ul>		<p><b>&lt;30 săptămâni VG la naștere</b></p> <p><i>Naștere-4 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV 2mg/kg/doză oral BID</li> </ul> <p><i>4 până la 8-10 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV 3mg/kg/doză oral BID</li> </ul> <p><i>&gt;8-10 săptămâni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV 12mg/kg/doză/oral BID</li> </ul>
<b>ARV</b>	<b>Risc scăzut</b>	<b>Risc crescut</b>	<b>Risc crescut: terapie empirică</b>
<b>3TC</b>	N/A	N/A	<p><b>≥32 săptămâni VG la naștere</b></p> <p><i>Naștere până la 4 săptămâni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3TC 2mg/kg/doză/ oral BID</li> </ul> <p><i>Vârsta &gt;4 săptămâni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3TC 4mg/kg/doză/oral BID</li> </ul>
<b>NVP</b>	N/A	<p><b>≥32 săptămâni VG la naștere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP în 3 doze:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. În primele 48h de la naștere</li> <li>2. 48h după prima doză</li> <li>3. 96h după doza a doua</li> </ol> </li> </ul> <p><b>GN: 1.5-2kg:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP 8mg/doză/oral</li> </ul>	<p><b>≥37 săptămâni VG la naștere</b></p> <p><i>Naștere până la 4 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP 6mg/kg/doză/ oral BID</li> </ul> <p><i>Vârsta &gt;4 săptămâni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP 200mg/m<sup>2</sup>/doză oral BID</li> </ul> <p><i>Vârsta 1-4 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP 6mg/kg/doză/ oral BID</li> </ul>





Indicație de profilaxie				
ARV	Risc scăzut	Risc crescut	Risc crescut: terapie empirică	
		<p><b>GN: &gt;2kg:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>NVP 12mg/doză/oral</u></li> </ul>	<p><b>34-37 săptămâni VG la naștere</b></p> <p><i>Naștere- o săptămână</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NVP 4mg/kg/doză oral BID</li> </ul> <p><i>Vârsta 1-4 săptămâni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>NVP 6mg/kg/doză/ oral BID</b></li> </ul> <p><i>Vârsta &gt;4 săptămâni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>NVP 200mg/m<sup>2</sup>/doză oral BID</b></li> </ul> <p>Ajustarea dozei NVP la 4 săptămâni de viață este opțională în cazul terapiei HIV empirice.</p>	
<p><b>RAL</b></p> <p>Dacă mama a luat RAL 2-24 ore anterior nașterii, prima doză a nou-născutului va fi amânată până la 24-48 ore după naștere.</p> <p>Tratamentul ARV ar trebui inițiat cât mai repede.</p>	N/A	N/A	<p><b>≥37 săptămâni VG la naștere+GN ≥2kg</b></p> <p><i>Naștere până la 6 săptămâni:</i></p>	
			<p><b>Kg</b></p>	<p><b>Doză: RAL 10mg/mL</b></p>
			<p><i>Naștere-1 săptămână</i></p>	<p>Aprox. 1.5mg/kg/doză</p>
			<p>2- &lt;3kg</p>	<p>0.4 mL (4 mg) QD</p>
			<p>3- &lt;4kg</p>	<p>0.5 mL (5 mg) QD</p>
			<p>4- &lt;5kg</p>	<p>0.7 mL (7 mg) QD</p>
			<p><i>1-4 săptămâni BID</i></p>	<p>Aprox. 6mg/kg/doză</p>
			<p>2- &lt;3kg</p>	<p>0.8 mL (8 mg) BID</p>
<p>3- &lt;4kg</p>	<p>1 mL (10 mg) BID</p>			



Indicație de profilaxie				
ARV	Risc scăzut	Risc crescut	Risc crescut: terapie empirică	
			4- <5kg	1.5 mL (15 mg) BID
			4-6 săptămâni BID	Aprox. 6mg/kg/doză
			3-<4kg	2.5 mL (25 mg) BID
			4-<6kg	3 mL (30 mg) BID

Tabel preluat din Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. P. H-4 Disponibil la: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>

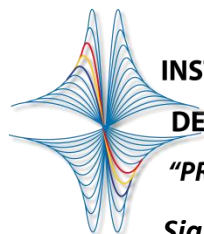
\*Pentru nou-născuții care nu tolerează oral ZDV calea de administrare va fi intravenoasă.

- $\geq 34/40$  VG- 1.5mg/kgX4 ori/zi
- $< 34/40$  VG- 1.5mg/kgX 2ori/zi; ritmul de administrare se modifică la 4 administrări pe zi la 34/40 săptămâni. (25)

La nou-născuții prematuri nu se pot recomanda alte droguri cu excepția zidovudinei, lamivudinei și nevirapinei -AZT, 3TC, NVP-  $< 37$  de săptămâni de gestație, din cauza lipsei datelor de siguranță.

BHIVA recomandă:

- în caz de risc foarte scăzut de infectare- 2 săptămâni cu monoterapie AZT, dacă femeia a primit ARV timp de peste 10 săptămâni și a avut 2 V.L.  $< 50$  copii/mL în cursul sarcinii, la cel puțin 4 săptămâni distanță dar și V.L.  $< 50$  copii/mL la/sau  $\geq 36$  săptămâni
- în caz de risc scăzut- monoterapie AZT, timp de 4 săptămâni :
  - dacă nu sunt îndeplinite toate criteriile de mai sus dar V.L.  $< 50$  copii la  $\geq 36$  săptămâni.
  - dacă nou-născutul este născut prematur ( $< 34$  săptămâni), dar cea mai recentă V.L. maternă  $< 50$  copii mL.
- In caz de risc înalt- se va folosi o combinație profilactică dacă V.L. matern la naștere este  $> 50$  copii mL, V.L. necunoscut sau aderența la tratament nu este cunoscută. În această situație se recomandă o combinație standard **AZT, 3TC, Viramune.** (13)



**Zidovudine (AZT)** a fost asociată cu toxicitate minimă constând în toxicitate tranzitorie hematologică (mai ales anemie macrocitară, neutropenie) ce se rezolvă, în general, până la vârsta de 12 săptămâni.

**Lamivudine (3TC)** este NRTI cu cea mai mare experiență de utilizare în profilaxia neonatală. Toxicitatea hematologică poate fi crescută în cazul asocierii AZT/3TC, comparativ cu AZT în monoterapie.

Toxicitatea hematologică și mitocondrială pot fi frecvente prin expunere la multiple NRTI, comparativ cu unul singur.

În cazuri rare, profilaxia cu mai multe doze de NVP la femeile gravide a fost asociată cu rush sever și toxicitate hepatică. Acest tip de toxicități nu s-a observat la nou-născuții expuși cărora li s-a administrat NVP.

Recent FDA a aprobat posologia RAL pentru nou-născutul la termen  $\geq 37$  săptămâni vârstă gestațională și greutate la naștere  $\geq 2$  Kg.

Utilizarea IP în primele săptămâni de viață nu este recomandată în ciuda apariției formulărilor pediatrice (LPV/r, RTV, DRV, TPV, FSP).

LPV/r a fost asociat cu toxicitate cardiacă, insuficiență adrenală, acidoză lactică, insuficiență renală, depresie SNC, complicații respiratorii, ce pot conduce la toxicitate metabolică și chiar evoluție fatală, mai ales la prematuri. În acest context, nu se va folosi la nou-născutul  $\leq 14$  zile. (14)

### ***Evaluarea inițială a nou-născutului expus perinatal HIV pentru toxicități pe termen scurt și lung***

Se recomandă evaluarea hematologică completă inițială. Dacă se constată valori anormale se vor lua decizii legate de continuarea sau întreruperea profilaxiei ARV.

Monitorizarea parametrilor hematologici va depinde de valorile inițiale, vârsta gestațională, condiția clinică a copilului, medicația folosită, medicațiile concomitente precum și terapia maternă antepartum.

Valoarea hemoglobinei și a numărului de neutrofile va fi reevaluată la 4 săptămâni după inițierea profilaxiei, pentru copiii ce au primit regimuri cu AZT+3TC.

Dozarea lactatului seric va fi luată în considerare dacă se constată simptome clinice sugestive sau de etiologie necunoscută (în mod particular simptome neurologice).

Copiii expuși la ARV in utero/neonatal și care dezvoltă patologii de etiologie necunoscută, mai ales neurologice sau cardiace, vor fi evaluați pentru potențiale disfuncții mitocondriale. (15)

### ***Profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii****

**Ghidurile americane** recomandă ca toți copiii expuși HIV să primească profilaxie cu cotrimoxazol începând de la vârsta de 4-6 săptămâni, după terminarea profilaxiei HIV, cu excepția situației în care există informații ce exclud, prezumtiv, infecția HIV. (15)

**BHIVA** recomandă profilaxie cu cotrimoxazol de la vârsta de o lună dacă HIV-PCR este confirmat cu infecție HIV. Această profilaxie va fi întreruptă dacă infecția HIV este ulterior exclusă. (16)

### ***Alimentația copilului expus HIV***

Conform recomandărilor internaționale, alăptarea-ca factor de risc esențial în transmiterea materno-fetală a infecției HIV- va fi înlocuită cu alimentația artificială, indiferent de viremia sau terapia ARV a mamei (17,18,19).

### ***Evaluarea pentru coinfecții materne***

Mamele infectate cu HIV pot fi coinfectate cu alți patogeni, ce pot fi transmiși copilului (CMV, virus Zika, herpes-simplex, virusuri hepatitice B, C, toxoplasma, BK, sifilis).

Copiii născuți din mame cu astfel de coinfecții trebuie să fie evaluați pentru a controla riscul de a li se transmite agenți patogeni adiționali. (20)

### ***Vaccinarea nou-născutului și sugarului expus perinatal la infecția HIV***

Majoritatea vaccinurilor recomandate de rutină pot fi administrate, în siguranță, copiilor expuși/ infectați cu HIV.

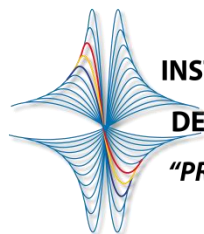
Toate vaccinurile inactivate pot fi administrate, în siguranță, persoanelor cu imunitate alterată.

Mai mult decât atât, din cauza riscului crescut de boli ce pot fi prevenite prin vaccinare, cu potențial de severitate crescută la copiii infectați se recomandă și administrarea vaccinurilor specifice precum vaccinul conjugat pneumococic și vaccinul gripal.

Pacienții cu imunitate sever deprimată nu vor primi vaccinuri vii atenuate.

Oricum, copiii infectați cu HIV sunt la mare risc de complicații severe prin varicelă, herpes-zoster, rujeolă, deoarece nu sunt disponibile decât vaccinuri cu virusuri vii. (23)

În ceea ce privește imunizarea împotriva tuberculozei, se iau în considerare mai mulți factori:



- prevalența TB la populația țării (raportat la recomandările OMS)
- riscul de expunere TB pentru copil
- prevalența infecției HIV
- acoperirea și eficiența intervențiilor de prevenire a transmiterii verticale a infecției HIV
- capacitatea de a realiza un diagnostic virusologic în primele luni de viață.

În general, populațiile cu prevalență înaltă HIV au, de asemenea și o prevalență mare a infecției TB.

În aceste populații, se recomandă vaccinarea copiilor neinfecțați HIV.

Beneficiile vaccinării cu BCG depășesc riscurile pentru copiii care nu prezintă semne/simptome de infecție HIV, născuți din mame cu status HIV necunoscut sau cunoscute a fi infectate. Acești copii necesită vaccinare BCG.

În general, riscurile depășesc beneficiile vaccinării BCG pentru copiii al căror status HIV este necunoscut dar care au semne/simptome de infecție HIV-expuși perinatal. Acești copii nu au indicație de imunizare BCG, în principiu. (19, 20,21, 22)

Copiii expuși HIV, cu risc scăzut de transmitere a infecției HIV (V.L matern <50 c/ml la  $\geq$  36 săptămâni gestație), cu risc crescut de expunere TB, pot fi vaccinați BCG la naștere, înaintea precizării definitive/excluderii infecției HIV. (21)

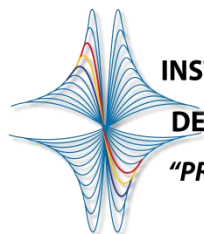
### ***Metodologia de îngrijire a nou-născutului expus perinatal infecției HIV***

Nou-născutul expus perinatal infecției HIV este considerat la risc de infectare. De aceea, managementul și evaluarea inițială sunt extrem de importante.

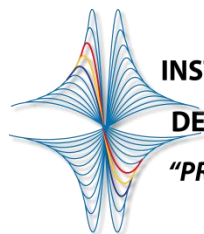
Nou-născutul expus HIV va fi preluat și evaluat, de urgență, în secția de Boli Infecțioase, **după externarea, în condiții de siguranță și echilibrat, din maternitate.**

#### ***Mijloacele de intervenție:***

1. **Evaluarea inițială clinică completă a nou-născutului inclusiv:**
  - greutate, talie, perimetru cranian, perimetru abdominal, alură ventriculară, frecvență respiratorie.
2. **Anamneză completă; istoric** (antecedente heredo-colaterale relevante, anchetă socială, aparținători/personal de însoțire/documente medicale)
3. **Plan de îngrijire și tratament:**
  - **Regim igienico-dietetic:** alimentație artificială cu formulă de lapte particularizată (vârsta gestațională, greutate, aspecte medicale deosebite)



- **Îngrijirea tegumentelor, mucoaselor și a plăgii ombilicale**
  - **Monitorizarea curbei termice, curbei ponderale, alură ventriculară, frecvență respiratorie, scaune, vărsături**
  - **Stabilirea investigațiilor de laborator necesare:**
    - **standard** – număr de leucocite, formulă leucocitară, bilirubină, Ionogramă, transaminaze, uree și creatinină serice, glicemie, calcemie, serologie HIV, Western-Blot, limfocite CD<sub>4</sub>, ARN-PCR HIV, serologie lues, hepatite B,C; frotiu și culturi din exsudat nazo-faringian, plaga ombilicală; urocultură; coprocultură
    - **opțional** - în funcție de situația particulară a nou-născutului: examen radiologic cardio-pulmonar; serologii CMV, toxoplasma, rubeolă, herpes
  - **Stabilirea schemei profilactice** (conform Metodologiei de aplicare a profilaxiei transiterii materno-fetale a infecției HIV și Ghidului Național de îngrijire a copilului HIV pozitiv) cu Zidovudină și Lamivudină sirop, în dozele stabilite pentru nou-născutul la termen/prematur (în cazuri speciale se adaugă și Nevirapina sirop)
  - **Monitorizare clinică zilnică și biologică** (în funcție de situația fiecărui caz în parte)
4. **Evaluarea psihologică și socială** a mamei/familiei/reprezentanților legali
  5. **Consilierea și testarea HIV** a membrilor familiei al căror status HIV este necunoscut
  6. **Programarea datei externării-criterii:**
    - Stare generală bună
    - Curbă ponderală ascendentă
    - Parametri vitali normali
    - **Capacitatea familiei de a asigura îngrijirea corespunzătoare a nou-născutului (alimentație, igienă, administrarea profilaxiei, respectarea indicațiilor medicale, controale; existența medicului de familie)**
  7. **Evaluare clinică, biologică, la:** 1 lună; 2 luni; 4-6 luni; 9 luni; 12 luni; 18 luni; 2 ani  
Se vor efectua :
    - Serologie HIV, Western-Blot la: 12 luni; 18 luni (până când acestea devin negative);
    - ARN-PCR HIV- la naștere, 14 zile, 2 luni, 4-6 luni, 12 luni
  8. **Monitorizare clinică și biologică pentru eventualele reacții adverse (hematologice, metabolice)**
  9. **Se recomandă ca monitorizarea copilului expus, neinfectat să se facă până la împlinirea vârstei de 5-7 ani, cu controale cel puțin anual, de către medicul infecționist.**



---

## **ABREVIERI**

**3TC** lamivudine  
**Ag-Ac** antigen- anticorp  
**ARV** terapie antiretrovirală  
**BHIVA** British HIV Association  
**BCG** bacil Calmette-Guerrin  
**CMV** virus citomegalic  
**DRV** darunavir  
**FDA** U.S. Food&drug administration  
**FSP** fosamprenavir  
**LPV/r** lopinavir/ritonavir  
**NRTI** inhibitor nucleozidic de reverstranscripatză  
**NVP** nevirapine  
**OMS** Organizația Mondială a Sănătății  
**PCR** reacție în lanț a polimerazei  
**RAL** raltegravir  
**RTV** ritonavir  
**SNC** sistem nervos central  
**TB** tuberculoză  
**TMF** transmitere materno fetală  
**TPV** tipranavir  
**V.L.** încărcătură virală  
**ZDV** zidovudine

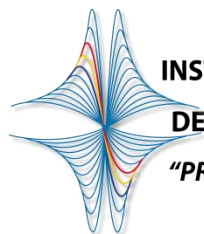
*\*Prezentul document a fost elaborat în colaborare cu Centrul Român HIV/SIDA din INBIMB.*

## REFERINȚE

1. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed (01.02.2019) [E27-E34]
2. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed (01.02.2019) [E-28]
3. WHO CONSOLIDATED GUIDELINES ON THE USE OF ARV DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION  
RECOMMENDATIONS FOR A PUBLIC HEALTH APPROACH  
SECOND EDITION-2016-TIMING OF VIROLOGICAL TESTING; P.30.(2.5.2)  
[www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/](http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/)
4. BHIVA guidelines on the management of HIV in pregnancy and postpartum. Accessed Available at: <https://www.bhiva.org/file/5bfd30be95deb/BHIVA-guidelines-for-the-management-of-HIV-in-pregnancy.pdf>. (01.02.2019) [87]
5. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed (01.02.2019) [E28-E29]
6. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in
7. Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed (01.02.2019) [E-32]
8. BHIVA guidelines on the management of HIV in pregnancy and postpartum. Accessed Available at: <https://www.bhiva.org/file/5bfd30be95deb/BHIVA-guidelines-for-the-management-of-HIV-in-pregnancy.pdf> [82]
9. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed (01.02.2019) [H-1].
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed (01.02.2019) [H-2]



11. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed (01.02.2019) [Table 11, H-3]
12. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed (01.02.2019) [Table 12, H-4-5]
13. BHIVA guidelines on the management of HIV in pregnancy and postpartum. Accessed Available at: <https://www.bhiva.org/file/5bfd30be95deb/BHIVA-guidelines-for-the-management-of-HIV-in-pregnancy.pdf>. (01.02.2019) [77]
14. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf> [H-11-12]
15. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed (01.02.2019) [E-41]
16. BHIVA guidelines on the management of HIV in pregnancy and postpartum. Accessed Available at: <https://www.bhiva.org/file/5bfd30be95deb/BHIVA-guidelines-for-the-management-of-HIV-in-pregnancy.pdf>. (01.02.2019) [83]
17. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed (01.02.2019) [E-43]
18. WHO CONSOLIDATED GUIDELINES ON THE USE OF ARV DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION  
RECOMMENDATIONS FOR A PUBLIC HEALTH APPROACH  
INFANT FEEDING IN THE CONTEXT OF HIV; P.125 (4.4.8)
19. PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS (PENTA) GUIDELINES FOR TREATMENT OF PAEDIATRIC HIV-1 INFECTION 2015: OPTIMIZING HEALTH IN PREPARATION FOR ADULT LIFE  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/full>
20. PANEL ON OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-EXPOSED AND HIV-1 INFECTED CHILDREN.GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-EXPOSED AND HIV-INFECTED CHILDREN.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/loguidelines/oi-guidelines.pediatrics.pdf>  
PREVENTING VACCINE-PREVENTABLE DISEASES IN HIV-INFECTED CHILDREN AND ADOLESCENTS-LAST UPDATED NOV.6, 2013



21. WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORDS RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE  
HEBDOMADAIRE, NO. 21, 25 MAI 2007 (P.193-196)  
<http://www.who.int/wer/2007/wer8221.pdf>
22. Routine childhood immunisations Autumn 2018- gov.uk. Available at  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/741528/Routine\\_childhood\\_immunisation\\_schedule\\_September2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/741528/Routine_childhood_immunisation_schedule_September2018.pdf) Accessed (01.02.2019)
23. PANEL ON OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-EXPOSED AND HIV-1 INFECTED CHILDREN. GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-EXPOSED AND HIV-INFECTED CHILDREN. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/loguidelines/oi-guidelines.pediatrics.pdf>  
PREVENTING VACCINE-PREVENTABLE DISEASES IN HIV-INFECTED CHILDREN AND ADOLESCENTS-LAST UPDATED NOV. 6, 2013