

Terapia antirretroviral em crianças soropositivas para o HIV em um hospital escola no noroeste paulista: correlação com aspectos imunológicos e infecções oportunistas

HIV-positive children in a teaching hospital from Northwestern São Paul in HAART era: correlation with immunological aspects and opportunistic infections.

Adriana Antônia da Cruz Furini¹, Jean Francisco Rodrigues², Nayara Cruz Faitarone³, Arlindo Schiesari Júnior⁴, Deusênia Machado Ulisses Barbosa⁵, João Ricardo Araújo dos Santos⁶, Haiana Charifker Schindler⁷, Ricardo Luiz Dantas, Machado⁸

1.Farmacêutica-Bioquímica, Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São Paulo, Brasil; Professora Mestre do Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP), São Paulo, Brasil.

2.Discente do curso de farmácia do Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP), aluno do projeto de Iniciação Científica.

3.Discente do curso de Medicina da Faculdade Lusíadas de Santos.

4.Médico Infectologista do Hospital Emílio Carlos de Catanduva e do Programa Municipal de DST/AIDS de Catanduva; Professor Mestre das Faculdades Integradas Padre Albino

5.Médica Pediatria Infectologista da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME, São Paulo, Brasil.

6.Biólogo, Professor Doutor do Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV), São Paulo, Brasil.

7.Médica Pediatria Infectologista, CPqAM/Fio Cruz; Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães; Av Professor Moraes Rego s/n Recife.

8.Farmacêutico, Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São Paulo, Brasil.

Resumo **Objetivos:** Avaliar prontuários de crianças portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em um Hospital Escola no Noroeste paulista e características da utilização da Terapia Antirretroviral de Alta Atividade (HAART) e da Terapia de Resgate (TR). **Métodos:** Estudo retrospectivo, com análise de 50 prontuários de crianças e adolescentes com HIV em acompanhamento no Hospital de Base de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil. **Resultados:** A transmissão do vírus foi 100% por via vertical e os 50 pacientes utilizaram a terapia antirretroviral. A TR é utilizada por cinco pacientes. O predomínio das IOs foi observado em contagens de LTCD4⁺ entre 350 e 499 células/mm³ (71,42%), e carga viral entre 10.000 e 100.000 cópias/mL (65%), sem nenhuma associação significativa ($p > 0,29$). A IO mais prevalente foi à pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (42,85%). A média do LTCD4⁺ e carga viral anterior ao uso da TS, em cinco pacientes foram de 335,66 ($dp \pm 353,7$) células/mm³ e 1662,51 ($dp \pm 3859,15$) cópias/mL, respectivamente. Após 18 meses de tratamento a média de LTCD4⁺ foi de 891 ($dp \pm 283,76$) células/mm³ e carga viral indetectável. **Conclusão:** A IO mais comum foi a pneumonia causada por *P. jiroveci*. O perfil imunológico não foi fator determinante para as IOs. Os perfis de resistência viral demonstrados por exames de genotipagem do HIV podem auxiliar na prescrição da TR.

Palavras-chave Carga Viral, Crianças, Linfócitos TCD4⁺ HIV, Terapia Antirretroviral de Alta Atividade, Terapia de Salvamento/ Terapia de Resgate

Abstract **Objectives:** Evaluate the medical records of children with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), at a Teaching Hospital in the Northwestern of São Paulo State, as well as the characteristics of using Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and Salvage Therapy. **Material and Methods:** This is a retrospective study of the medical records of 50 children and adolescents with HIV being followed-up at the Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo State, Brazil. **Results:** The conveyance of the virus was 100% carried out through vertical transmission. All the 50 patients received Antiretroviral Therapy. Salvage Therapy (HAART and Enfuvirtide) is used by five patients. The predominance of Opportunistic infections was observed in CD4⁺ T-Lymphocyte counts between 350 and 499 cells/mm³ (71.42%) and viral load between 10,000 and 100,000 copies/mL (65%), with no significant association ($p > 0.29$). The most prevalent opportunistic infection was pneumonia caused by *Pneumocystis jiroveci* (42.85%). The average of CD4⁺ T-lymphocyte and Viral Load prior to the use of salvage therapy in five patients was 335.66 (SD \pm 353.7) cells/mm³ and 1,662.51

(SD \pm 3,859.15) copies/mL, respectively. After 18 months of treatment, the average of CD4⁺ T-lymphocyte was 891.5 (SD \pm 283.76) cells/mm³, and the Viral Load was undetectable. **Conclusions:** The most common opportunistic infection was Pneumonia caused by *Pneumocystis jiroveci*. The immunological profile was not a determining factor for opportunistic infections. Viral resistance profiles displayed by HIV genotyping tests may help in prescribing the salvage therapy.

Keywords Viral Load, Children, CD4⁺ T-Lymphocytes, HIV, Antiretroviral Therapy, Salvage Therapy

Introdução

Estimativas do ano de 2008 da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelaram dois milhões de crianças menores de 15 anos infectadas pelo HIV. A região Subsaariana da África é a região do mundo que concentra a maioria dos casos na população infantil⁽¹⁾. Quanto aos níveis nacionais, dados do ano de 2009, revelaram 10.000 crianças infectadas pelo vírus do HIV^(1,2,3,4). Entre o período de 1984 a 2001, no Estado de São Paulo, foram notificadas 6.330 crianças soropositivas para o HIV em São José do Rio Preto, 102 casos em menores de 13 anos de idade⁽⁵⁾. Os programas de efetiva vigilância epidemiológica da gestante soropositiva para o HIV e da criança exposta, tem contribuído de maneira significativa para redução dos índices da infecção/doença em crianças menores de 13 anos de idade, com aumento da sobrevivência de 52,8% (1983 a 1998) para 86,3% (1999 a 2002). A transmissão em crianças decorria em 90% dos casos por meio da via vertical^(1,5,6) mas, nos últimos anos essa via representa apenas 8% da transmissão do HIV^(1,5). A AIDS é a manifestação mais grave e avançada da infecção pelo HIV que, após induzir imunossupressão, com alteração do número e função do LTCD4⁺ pode resultar no desenvolvimento de infecções de repetição, incluindo infecções oportunistas (IO)^(7,8). As infecções oportunistas na criança, de maneira geral, ocorrem nos estágios avançados da imunossupressão e foram consideradas as principais causas de morte em pacientes infectados pelo HIV na era pré-Terapia Antirretroviral de Alta Atividade (HAART), principalmente na população infantil^(3,7,9). A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é a IO mais comum que acomete as crianças^(3,9). O HIV é também o principal fator de risco para tuberculose e micobactérias atípicas, como primo-infecção ou reativação de formas latentes^(9,10). Durante os dois primeiros anos de vida, crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos como *Citomegalovírus* (CMV), *Herpes vírus simplex* (HSV), e *Vírus de Epstein-Baar* (EBV)^(3,11). A instituição criteriosa da HAART, a partir de 1996 no Brasil, modificou a história natural da síndrome (supressão da replicação viral e aumento do número e função dos linfócitos TCD4⁺), além de acarretar maior controle das IOs e da morbimortalidade infantil^(7,9,12,13). Fatores como a intolerância medicamentosa, baixa adesão terapêutica, uso prévio de esquemas antirretrovirais inadequados e farmacocinética imprevisível das drogas favoreceram a falha terapêutica em uma parcela dos indivíduos em uso de HAART, caracterizada pelo surgimento de infecção por vírus resistentes. A emergência da resistência viral exigiu a formulação de esquemas antirretrovirais contendo novas medicações, denominados “terapias de resgate (TR)”. A falha da terapêutica inicial e as trocas subsequentes

de esquemas antirretrovirais constituem, por definição, as terapias de resgate.^(11,12). Dentre as novas drogas para a TR destacam-se a enfuvirtida (inibidor de fusão), o raltegravir (inibidor de integrase) e o maraviroc (antagonista do correceptor CCR5). Além desses, foram acrescentados a etravirina (inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa) em 2008, o darunavir em 2006 e o tipranavir em 2005 ambos inibidores da protease.^(14,15). As taxas de IOs e a correlação como perfil imunológico são descritas nos adultos soropositivos para o HIV, mas poucos dados são verificados para crianças⁽⁷⁾, e os relatos de resistência aos antirretrovirais na população infantil são limitados⁽¹²⁾. A cidade de São José do Rio Preto, localizada na região sudeste do Brasil, é o 6º município com maior taxa de incidência de casos de AIDS no Estado de São Paulo⁽⁵⁾ e também o 6º com maior número de óbitos entre 1990 e 2006⁽⁵⁾. Nós apresentamos neste estudo, dados na população infantil soropositiva para o HIV, com a associação entre o perfil imunológico e carga viral e características da utilização da HAART associada à Terapia de resgate.

Material e Método

Estudo retrospectivo e descritivo referente ao período de 2000 a 2009. Análise dos prontuários médicos de todas as crianças (n=50) soropositivas para o HIV, com idade inferior a 18 anos, atendidas no Hospital de Base (HB) de José do Rio Preto, Brasil. O HB é uma instituição de nível terciário, que atende grande parte da população da região Noroeste do Estado de São Paulo. São José do Rio Preto possui uma população de 408.258 habitantes, no ano de 2010⁽¹⁶⁾.

Dados dos prontuários

Para a coleta de dados dos prontuários médicos, utilizou-se protocolo padronizado contendo os seguintes itens: área de residência, sexo, provável via de aquisição do HIV. Quanto às IOs: identificação e frequência quando utilizada a HAART e quando utilizada a HAART e TR. Foi avaliada a contagem sérica de linfócitos TCD4⁺ e da carga viral de HIV para as IOs. Neste estudo, foram consideradas IOs aquelas que se enquadraram no critério do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Adaptado do Ministério da Saúde do Brasil⁽¹⁷⁾. A quantificação da carga viral foi mensurada pela técnica b-DNA, Kit HIV 3.0 RNA, com limite de no mínimo de 50 cópias/ml e no máximo 500.000 cópias/ml. Os LTCD4⁺ foram contados por meio da técnica de Citometria de Fluxo - FacsCalibur – Multitest, e os índices subdivididos de acordo com a Classificação da OMS para Imunodeficiência associada ao HIV para crianças acima de cinco anos de idade. A análise de mutações de resistência às drogas, que atuam na enzima transcriptase reversa e na protease,

foram descritas conforme o *HIV Drug Resistance Database*, Algoritmo Nacional RENAGENO.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa BioEstat versão 5.0⁽¹⁸⁾. Foi aplicado o teste Exato de Fisher para análise da correlação entre IOs, a carga viral e linfócitos TCD4⁺. Para a análise da progressão dos LTCD4⁺ e redução da carga viral nos pacientes em uso da Terapia de resgate, foi utilizado o teste *t* de Student. O valor de significância adotado foi de 5%.

Aspectos Éticos

O protocolo deste estudo foi revisado e aprovado pelo processo 235/2006, do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil.

Resultados

A média de idade foi de 12,54 anos (dp±3,66), com idade mínima de cinco anos, e 88% das crianças e adolescentes entre 10 e 18 anos. Do total de 50 crianças participantes do estudo, 52% (26) eram do sexo masculino (1,08:1,0); 54% (27) eram de São José do Rio Preto e 46% (23) de outras regiões. A transmissão do vírus foi 100% pela via vertical. Todos os pacientes utilizaram a HAART e em cinco desses foi associada à TR.

Tabela 1: Frequência de IOs definidoras de AIDS distribuídas de acordo com a contagem sérica de LTCD4⁺ e de carga viral do HIV em 17 pacientes em tratamento no Hospital de Base de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, no período de 1994 a 2012

Infecção oportunista	Linfócitos TCD4 ⁺ cel/mm ³			Total
	350-499 Leve	200-350 Avançada	< 200 Grave	
Citomegalovirose	4(100%)	----	----	4(100%)
<i>P. jiroveci</i>	7(77,8%)	1(11,1%)	1(11,1%)	9(100%)
Tuberculose	-----	-----	1(100%)	1(100%)
Micobactéria Não Tuberculosa	----	----	1(100%)	1(100%)
Herpes Zoster	4(66,6%)	2(34,4%)	----	6(100%)
Total	15	3	3	21
	Carga viral HIV cópias/ML			Total
	> 100,000	10,000-100,000	< 10,000	
Citomegalovirose	----	2(50%)	2(50%)	4(100%)
<i>P. jiroveci</i>	1(11,1%)	6(66,7%)	2(22,2%)	9(100%)
Tuberculose	-----	1(100%)	----	1(100%)
Micobactéria Não Tuberculosa	----	---	1(100%)	1(100%)
Herpes Zoster	----	4(66,6%)	2(34,4%)	6(100%)
Total	1	13	6	21

Como sumarizado na Tabela 1, 17 pacientes apresentaram IOs. O predomínio das IOs foi observado em contagens de LTCD4⁺ entre 350 e 499 células/mm³ (71,42%), e carga viral entre 10.000 e 100.000 cópias/mL (65%), sem nenhuma associação significativa (p>0,29). As IOs mais prevalentes foram pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (42,85%), seguida de Herpes-Zoster (28,6%). A tuberculose e micobactérias atípicas foram descritas

para dois pacientes com níveis de LTCD4⁺ abaixo de 200 células/mm³ e carga viral de 8.900 e 75.000 cópias/mL, respectivamente. O *Citomegalovírus* foi encontrado em 8% das crianças com LTCD4⁺ entre 350 e 499 células/mm³ e carga viral até 100.000 cópias/mL. Dois pacientes contraíram sífilis por via congênita e cinco pacientes tiveram candidíase oral não disseminada, com níveis de LTCD4⁺ entre 350 e 499 cél/mm³ e carga viral entre 10.000 e 100.000 cópias/mL. Dos pacientes em uso da TR, três, tiveram *Herpes Zoster* e, um, pneumonia por *P. jiroveci*.

Os cinco pacientes em uso da TR tinham média de idade de 13,8 anos. Na terapêutica desses cinco pacientes, desde o início da HAART até a TR, foram realizadas 19 trocas de esquemas, 15 delas por queda dos níveis de LTCD4⁺ e aumento da carga viral (até 200.741 cópias virais/mL), sendo quatro por intolerância medicamentosa. O tempo médio desde o diagnóstico dos pacientes reagentes até a solicitação do teste de genotipagem e início da Terapia de resgate foi de 10,8 anos.

Quatro pacientes em uso da TR tinham o vírus do subtipo B e um do subtipo recombinante B/F. Esses pacientes apresentaram resistência a 17 fármacos antirretrovirais, subdivididos nas classes: 7 INTR, 3INNTR e 7 IP. As mutações de resistência para a Transcriptase Reversa mais prevalentes foram: M184V, R211k em todos os pacientes seguida de M41L, D67N, L214F, T215T e L210W descritas em quatro pacientes, visto que a presença da mutação M184V selecionada pelo lamivudina recupera mesmo que parcialmente o uso do tenofovir. Quanto ao gene da protease, para dois pacientes foram encontrada as

Tabela 2: Perfil de susceptibilidade dos antirretrovirais utilizados no momento do teste de genotipagem, de acordo com *Stanford HIV Drug Resistance Database*, em cinco crianças soropositivas para o HIV.

CLASSES	PACIENTES				
	1	2	3	4	5
IP					
atazanavir	S	I	R	S	S
darunavir	S	S	I	S	S
fosamprenavir	S	I	R	S	S
indinavir	S	I	R	S	S
lopinavir	S	I	R	S	S
nelfinavir	S	R	R	S	S
saquinavir	S	I	I	S	S
tipanavir	S	I	I	S	S
ITRN					
lamivudina	R	R	S	R	R
abacavir	I	R	S	R	R
zidovudina	R	R	S	R	R
estavudina	R	R	S	R	R
didanosina	R	R	S	R	R
tenofovir	I	I	S	R	R
ITRNN					
efavirenz	R	I	R	R	S
etravirina	S	S	I	I	S
nevirapina	R	I	R	R	S

*R – resistente; *S – sensível; *I- intermediária

mutações M36I, I54V, V82A, e para três pacientes, I13V e L63P. Na Tabela 2, demonstramos o perfil de susceptibilidade dos antirretrovirais utilizados no momento do teste de genotipagem para esses cinco pacientes.

A partir dos resultados do teste foram inseridos novos esquemas antirretrovirais para os cinco pacientes, sendo que em um deles houve troca e utilização do segundo esquema por efeitos colaterais (nódulos) provocados pela enfuvirtida:

·49,8%: tenofovir+lamivudina + lopinavir/ritonavir+enfuvirtida;

·33,2%: enfuvirtida+lamivudina +tenofovir +darunavir/ritonavir;

·16,6%: raltegravir + lopinavir/ritonavir+lamivudina+efavirenz.

A enfuvirtida foi o antirretroviral mais usado, presente em cinco dos seis esquemas dos pacientes da TR, seguido do darunavir/ritonavir utilizado em dois esquemas.

A média do LTCD4⁺ e carga viral dos pacientes em uso da TR, anterior ao início da terapia foi de 335,66 (dp± 353,7) células/mm³ e 1.662,51 (dp± 3.859,15) cópias/mL, respectivamente. Após 18 meses de tratamento a média de LTCD4⁺ foi de 891,5 (dp± 283,76) células/mm e carga viral indetectável (Tabela 3). Houve

Tabela 3: Avaliação do perfil imunológico (LTCD4⁺) e carga viral em cinco pacientes em uso da Terapia de resgate, com índices anteriores ao tratamento, seis, 12 e 18 meses após a utilização da medicação.

PACIENTE	LTCD4 ⁺ Anterior ao tratamento	CV	LTCD4 ⁺ 6 meses após	CV	LTCD4 ⁺ 12 meses após	CV	LTCD4 ⁺ 18 meses após	CV
1	343	9.538	494	---	799	---	1.022	---
2	---	200.71	266	2.866	484	---	1.056	---
3	---	183.65	1.058	5.716	910	---	354	---
4	311	21.095	356	---	662	---	965	---
*4	965	---	**	---	854	---	818	---
5	395	31.634	597	---	744	---	1.134	---

Legenda: LTCD4⁺ - linfócitos TCD4⁺; CV- carga viral; ---: indetectável (aproximação para zero); * paciente em uso da segunda TR; ** sem informações.

aumento significativo para os LTCD4⁺ após 12 e 18 meses de tratamento (p= 0,0035 e p=0,0017). Quanto à carga viral não foi verificado redução nos três tempos avaliados (p=0,051).

Discussão

Apesar da marcante redução da incidência do HIV em crianças com transmissão pela via vertical (TV) e tratamento durante ou após o nascimento⁽⁵⁾, nossos dados mostram 100% dessa forma de transmissão. Esse fato pode ser decorrente da maioria das crianças incluídas no estudo (88%) possuir idade superior a 10 anos. De fato, estudos realizados em São Paulo⁽¹²⁾, Fortaleza⁽¹⁹⁾ e Minas Gerais⁽⁷⁾, mostram que a transmissão do HIV pela via vertical é observada na faixa etária superior a cinco anos de idade. Além disso, todas as genitoras do presente estudo não sabiam da soropositividade para o HIV e 80% faleceram de AIDS ou doenças oportunistas. Esse dado também pode justificar nossos resultados, pois o desconhecimento da doença acresce o risco para a TV^(1,20). Convém salientar que a diminuição da transmissão vertical dos nascidos a partir de 1994, deve-se principalmente à utilização do Protocolo 076 do AIDS *Clinical Trial Group* (ACTG 076), que comprova a efetividade da zidovudina na redução dessa via em 67,5% dos casos⁽²¹⁾. A razão 1,08:1 quanto ao sexo das crianças, corrobora dados do padrão descrito de 1:1, que aparece desde o ano de 1988, no Estado de São Paulo⁽⁵⁾.

As IOs foram a principal causa de morte em crianças infectadas

pelo HIV na era pré-HAART^(7,9). No entanto, a HAART tornou a AIDS, uma doença crônica, com redução das IOs e da mortalidade⁽²²⁾. De acordo com o Protocolos de Prevenção e Tratamento de Infecções Oportunistas em crianças soropositivas para o HIV, a incidência de pneumonia bacteriana diminuiu de 11,1 anos na era pré-HAART para 2,2 anos na era HAART, o *Herpes zoster*, de 2,9 para 1,1; e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* de 1,3 para 0,09⁽⁹⁾. Apesar de todos os nossos pacientes terem utilizado a HAART e quatro deles a associação com a TR, 34% deles apresentaram infecções oportunistas ao longo da vida.

O predomínio das IOs neste estudo foi observado com estado de imunossupressão leve⁽¹¹⁾ e carga viral abaixo 100.000 cópias/mL (65%). Entretanto, em pacientes pediátricos avaliados na Itália, demonstrou-se que as infecções bacterianas graves, principalmente as pneumonias podem ocorrer sem depleção dos LTCD4⁺⁽¹³⁾. A IO mais prevalente nas crianças deste estudo foi a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, descrita em 7 pacientes com LTCD4⁺ acima de 350 cel/mm³, situação também observada em uma população infantil de vários países latino-americanos⁽²²⁾. Com relação ao *Herpes zoster*, estudo realizado em crianças soropositivas para o HIV, na cidade de Belo Horizonte, observou-se em 12% dos relatos a ocorrência de IOs⁽⁷⁾, dados semelhantes encontrados neste estudo. Com relação ao perfil imunológico, resultados similares de LTCD4⁺ e discordantes quanto a carga viral foram descritos em uma população infantil de Porto Rico e Estados Unidos para esse vírus⁽²³⁾. A maioria dos pacientes (88%) deste estudo possui idade superior a 10 anos e a pneumonia por *P. jirovecii* é mais frequente no primeiro ano de vida, geralmente quando o diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV ainda não foi realizado⁽¹¹⁾. Desta forma, estudos prospectivos deverão ser realizados para esclarecer melhor tais situações.

O adequado monitoramento da infecção pelo HIV durante a gestação reduz a probabilidade de transmissão do vírus à criança, assim como para outra DST, como o *Treponema pallidum*⁽⁹⁾. Estudo realizado em um grupo de crianças nos EUA demonstra que a prevalência da sífilis entre os meninos soropositivos para o HIV foi de 9% e entre as meninas de 6%⁽⁹⁾. Nossos dados mostram uma ocorrência menor, de 4% das crianças com essa coinfeção. Provavelmente esse fato deve-se ao conhecimento tardio da mãe da condição de soropositiva para o HIV e à não realização dos exames de pré-natal, obrigatórios nos serviços de saúde pública nacionais.

Na última década, a prevalência da resistência primária ao HIV aumentou de zero para 25%^(12, 11,24), com período de tempo variável⁽¹¹⁾. Nossos resultados mostraram que a genotipagem foi solicitada em uma média de 10,8 anos após a sorologia positiva para HIV do paciente. Esse fato pode ser decorrente de que até o final do ano de 2011 não existia na cidade um médico credenciado para a interpretação da genotipagem na área pediátrica. Esse índice foi superior ao descrito em dois estudos realizados com uma população infantil soropositiva para HIV, na cidade São Paulo, nos quais o tempo médio foi de 5 anos^(12,24). De acordo com nossos dados, o subtipo B foi descrito em 80% dos pacientes em uso da TR, com apenas um subtipo

recombinante B/F, dados que corroboram subtipos encontrados no Brasil ^(1,12).

Quanto aos resultados da genotipagem, em relação aos inibidores da transcriptase análogos de nucleosídeos (ITRN), como a didanosina, lamivudina, zidovudina, estavudina utilizadas pelos cinco pacientes anteriormente à TS, foram obtidos 80% de resistência e 60% para o efavirenz. Estes dados foram superiores aos descritos por Almeida et al., (2009) ¹², na capital do Estado de São Paulo, com valores entre 43 e 56%, exceto para a didanosina, que obteve 17% de resistência para 23 crianças. Tal fato pode ser decorrente da utilização desse fármaco em nossos pacientes ocorrer nos primeiros esquemas terapêuticos. Por outro lado, a resistência pode decorrer da transferência de vírus resistentes da mãe, apesar de nenhuma ter sido tratada durante a gestação ⁽¹⁾.

Para a maioria dos Inibidores de Protease (IP) a resistência foi de 20% com exceção do Nelfinavir que foi de 40%. Esses valores foram superiores aos resultados do estudo descrito anteriormente por Almeida e colaboradores (2009) ¹², e podem ser decorrentes da menor adesão terapêutica de nossos pacientes. A resistência superior dos inibidores da protease (IP) aos inibidores da transcriptase reversa (ITR) corrobora dados da literatura, pois os IP possuem uma barreira genética superior, que pode acarretar em menores taxas de resistência ^(11,25). Esse fato pode preservar esses medicamentos para utilização em situações onde ocorrem falha terapêutica na presença dos ITRN ou inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN).

As mutações mais comuns aos ITRN que conferem resistência foram semelhantes às descritas no estudo de Almeida e colaboradores (2009) ⁽¹²⁾; com exceção de 211K, 214F e 210W, encontradas em nossos resultados. De fato, as mutações analógicas da timidina, conferidas principalmente pela estavudina e zidovudina ⁽¹⁾, foram encontradas tanto no estudo de São Paulo (distante 450 Km da região), quanto no presente estudo. A mutação D67N contribuiu para taxas de 80% de resistência à zidovudina e estavudina descritas ⁽¹⁾. A M184 V, a mais prevalente nos cinco pacientes em uso da TS, está relacionada a altos níveis de resistência à lamivudina ⁽¹⁾. Para os pacientes que continuaram utilizando esse fármaco após o teste de genotipagem, essa mutação não é uma contraindicação para utilização da lamivudina, dado que pode aumentar a susceptibilidade ao tenofovir, integrante do esquema antirretroviral desses pacientes. Esse fato pode ter contribuído para a carga viral indetectável após 18 meses de TR. As mutações M41L, T215Y e L210W podem ter conferido resistência cruzada ao abacavir, didanosina e tenofovir ⁽¹⁾.

Em relação à TR, dois pacientes não aderiram a terapêutica. Para o paciente 3 (Tabela 3), a falta de adesão terapêutica ocorreu desde o uso da HAART, fato que certamente contribuiu para a resistência antirretroviral ⁽¹⁾. Esse paciente apresentou maior número de trocas de esquemas (n=8) ao longo da terapia, sendo na maioria das vezes por efeitos colaterais. Em uso da terapia de resgate, esse paciente teve dificuldade em deglutir o ritonavir, na forma de cápsula gelatinosa, em virtude do tamanho e sabor desagradável. Como consequência, acarretou falta de

potencialização farmacológica do darunavir. Para o paciente 4 (Tabela 3), a falta de adesão terapêutica ocorreu em virtude dos efeitos colaterais da enfuvirtida ⁽¹⁵⁾, embora com boa resposta terapêutica após 18 meses de uso da primeira TR (LTCD4⁺ 965 cel/mm³ e CV indetectável). Assim, esse fármaco foi substituído pelo raltegravir no esquema. Particularmente, a enfuvirtida foi o antirretroviral mais utilizado neste estudo, provavelmente pelo perfil de resistência descrito e elevado número de trocas de esquemas ⁽¹⁾.

Apesar do número restrito de pacientes pediátricos em uso da TR no Centro de Referência investigado, nossos dados indicam que seja realizado o uso criterioso desses esquemas terapêuticos, sob estreita supervisão, com intuito de assegurar a adesão terapêutica e prevenir a falha virológica e outras mutações ainda não existentes. Assim, a vigilância farmacológica da criança soropositiva para o HIV, também pode contribuir para prevenção de possíveis IOs e diminuição nos índices de morbimortalidade, além de melhorar a qualidade de vida. Em função da escassez de dados sobre resistência e uso da TR em crianças, na literatura brasileira, estes resultados podem servir como parâmetro de referência para outros serviços de acompanhamento da população infantil soropositiva para o HIV.

Referências bibliográficas

1. Shafer RW. The challenge of antiretroviral drug resistance in HIV- infected children. *Jornal de Pediatria* 2009; 85: 91-94.
2. Peltier CA, Omes C, Ndimubanzi PC, Ndayisaba GF, Stulac S, Arendt V, et al. Validation of 2006 WHO Prediction Scores for True HIV Infection in Children Less than 18 Months with a Positive Serological HIV Test. *PLoS ONE* 2009; 4: 1-4.
3. Succi RCM, Machado DM, Gouvea AFT. Aids na Infância. *Revista Brasileira de Medicina* 2007; 43: 53-71.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids. *Boletim Epidemiológico Aids e DST*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/BOLETIM.pdf>.
5. São Paulo. Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS – SP. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico. AIDST. CRT- DST/AIDS. CVE. ANO XXVIII. Nº 1*. Disponível em: <http://www3.crt.saude.sp.gov.br/iec/boletim2011.pdf>. 2011
6. Ferrand RA, Bandason T, Musvaire P, Larke N, Nathoo K, Mujuru H, et al. Causes of Acute Hospitalization in Adolescence: Burden and Spectrum of HIV Related Morbidity in a Country with an Early-Onset and Severe HIV Epidemic: A Prospective Survey. *PLoS Medicine* 2010; 7: 1-11.
7. Candiani TMS, Pinto J, Cardoso CAA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2007; 3: S414-S423.
8. Panis C, Matsuo T, Reiche EMV. Nosocomial infections in human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infected and AIDS patients: major microorganisms and immunological profile. *J Bras Microbiol* 2009; 40: 155-162.
9. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra

- R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1-248.
10. Mukherjee A, Lodha R, Kabra SK. Changes in CD4 Count with Antitubercular Therapy in HIV Infected Children with Tuberculosis. *Journal of Tropical Pediatrics* 2008; 55: 125-127.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_antirretroviral_adolescente_aids.pdf. 2009
12. Almeida FJ, Berezin EN, Rodrigues R, Sáfadi MA, Arnoni MV, Oliveira C, et al. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-infected children. *Jornal de Pediatria* 2009; 85: 104-109.
13. Chiappini et al. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-infected children during the era of HAART. *AIDS* 2007; 21: 1607-1615.
14. Miranda AS et al. Maraviroque: uma inovação terapêutica para o tratamento da AIDS. *Revista Virtual Quim* 2010; 2: 130-139.
15. Palladino C, Briz V, González-Tomé MI, León Leal JA, Navarro ML, José MI, et al. Short Communication: Evaluation of the Effect of Enfuvirtide in 11 HIV Vertically Infected Pediatric Patients Outside Clinical Trials. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* 2010; 26: 301-305.
16. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Censo 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Ministry of Health. Departamento de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST / AIDS. Critérios de definição de caso de AIDS em adultos e crianças. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. 2004.
18. Ayres M, Ayres Junior M, Ayres DL, Santos AS. Bioestat 5.0: Aplicações estatísticas nas áreas de ciências biológicas e médicas Belém: Sociedade Civil Mamirauá, Brasília, Brasil; 2008.
19. Feitosa AC, Lima HJA, Caetano JA, Andrane LM, Beserra EP. Terapia Anti-Retroviral: Fatores que Interferem na Adesão de Crianças com HIV/AIDS. *Esc Anna Nery Ver Enferm* 2008; 12: 515-521.
20. Ramos ANJ, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. AIDS in Brazilian Children: History, surveillance, antiretroviral therapy and epidemiologic transition 1984-2008. *Aids Patient Care and STDs* 2011; 25: 245-255.
21. Brito AMB, Sousa JL, Luna CF, Dourado I. Trends in maternal-infant transmission of AIDS after antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica* 2006; 40 (suppl): 18-22.
22. Alarcon JO, Freimanis-Hance L, Krauss M, Reyes MF, Cardoso CAA, Mussi-Pinhata MM, Cardoso E, Hazra R. Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in Latin America Compared to a Similar Cohort in the United States. *Aids Research and Human Retroviruses* 2012; 28: 282-288.
23. Gona P, Dyke RBV, Willians PL, Dankner WN, Chernoff MC, Nachman SA, et al. Incidence of Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in the HAART Era. *JAMA* 2006; 296: 292-300.
24. Machado DM, Fernandes SC, Succi RCM, Freire WS, Pannuti CS, Gouveia AB, et al. Analyses of HIV- type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (HAART). *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2005; 47: 1-5.
25. Cunico W, Gomes CRB, Vellasco WTJ. HIV- dRecentes Avanços na Pesquisa de Fármacos. *Quim Nova* 2008; 31: 2111-2117.

AGRADECIMENTOS

A todos os indivíduos incluídos neste estudo. Ao Doutorando em Genética, pela Universidade Estadual Paulista, Gustavo Capatti Cassiano pela análise estatística dos dados.

Endereço para correspondência:

CIM - Centro de Investigação de Microrganismos
Depto. de Doenças Dermatológicas, Infecciosas e Parasitárias
FAMERP - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416
CEP: 15090-000, Vila São Pedro
Tel: (17) 32015736 e-mail adriana.cruz.furini@gmail.com
