

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

DÉBORA MARTINS FERREIRA
FERNANDA DOS SANTOS LINHARES
MARINA MOURA LOPES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE NOVAS TERAPIAS
ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA MULTIFALHADOS ÀS
TERAPIAS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA**

VITÓRIA
2013

DÉBORA MARTINS FERREIRA
FERNANDA DOS SANTOS LINHARES
MARINA MOURA LOPES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE NOVAS TERAPIAS
ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA MULTIFALHADOS ÀS
TERAPIAS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção de grau de médico.
Orientadora: Sandra Fagundes Moreira da Silva

VITÓRIA
2013

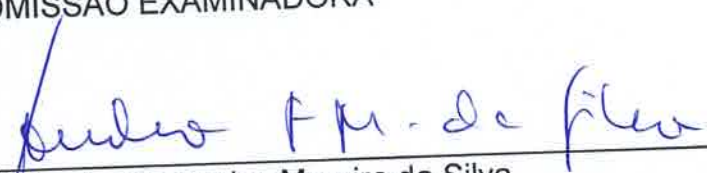
DÉBORA MARTINS FERREIRA
FERNANDA DOS SANTOS LINHARES
MARINA MOURA LOPES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE NOVAS TERAPIAS
ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA MULTIFALHADOS ÀS
TERAPIAS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA**

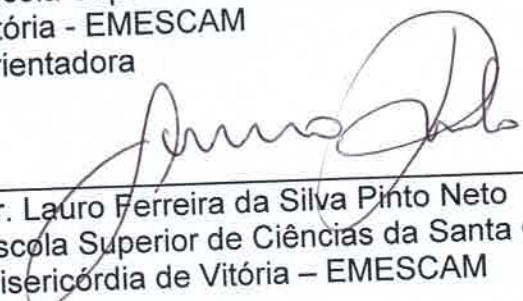
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 29 de Novembro de 13.

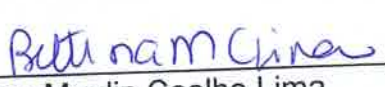
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr^a Sandra Fagundes Moreira da Silva
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória - EMESCAM
Orientadora



Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM



Dr^a. Bettina Moulin Coelho Lima
Médica da Coordenação Estadual de DST/Aids
Secretaria de Estado da Saúde - SESA/ES

DEDICATÓRIA

Aos pacientes, fonte eterna de toda inspiração.
E aos nossos pais pelo apoio e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter nos permitido chegar até aqui. Sem Ele, todo esforço seria em vão.

À nossa orientadora, Dra. Sandra Fagundes Moreira da Silva, por nos transmitir conhecimento técnico e científico, por participar ativamente de todo processo, além de nos incentivar e estimular a busca do aperfeiçoamento desse trabalho. Nosso 'muito obrigada' nunca será suficiente!

Ao Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto e à Dra. Bettina Moulin Coelho Lima por prontamente aceitarem o convite para integrar à banca examinadora.

Aos funcionários do arquivo de prontuários do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória pela colaboração e receptividade.

"A alegria que se tem em pensar e aprender faz-nos pensar e aprender ainda mais."

Aristóteles

RESUMO

O uso de terapia antirretroviral altamente potente para crianças com AIDS tem reduzido a morbimortalidade das mesmas, porém alguns pacientes multiexperimentados não respondem ao tratamento, necessitando das novas drogas antirretrovirais. Estudou-se o impacto do uso dos novos antirretrovirais de resgate em crianças e adolescentes com AIDS multifalhados às terapias antirretrovirais iniciais. Foi um estudo descritivo de uma série de 14 casos de AIDS pediátricos que falharam ao uso de terapia antirretroviral de primeira e segunda linha e necessitaram de terapia de resgate (Darunavir/ritonavir, Raltegravir, Enfuvirtide) e que foram acompanhados no Setor de Infectologia Pediátrica do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória – Espírito Santo, de 1994 até data atual e avaliados em 12, 24 e 36 semanas após uso das novas drogas. O trabalho foi aprovado no CEP/EMESCAM e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo. Foram avaliados 14 pacientes, 6 (42,9%) do gênero masculino e 8 (57,1%) feminino. A mediana das idades atuais foi de 17 anos (intervalo interquartis 16 a 18), a média do log da carga viral inicial foi de 4,44 ($\pm 2,07$) e do CD4 nadir 706 (± 524). Desses, 12 (85,7%) apresentavam classificação imunológica grave, e iniciaram terapia antirretroviral na década de 90, um com uso de monoterapia (AZT) e onze com terapia dupla (AZT/DDI ou AZT/3TC), com troca de pelo menos cinco esquemas. Com os novos antirretrovirais, 85,7% apresentaram supressão virológica traduzida por carga viral abaixo do limite de detecção e melhora imunológica traduzida pelo aumento na contagem de linfócitos TCD4+. No nosso estudo, 75% dos pacientes em uso de Darunavir/r apresentaram carga viral indetectável comparado a 48% no estudo DELPHI. Dos pacientes que usaram Darunavir/r associado ao Raltegravir, 88,9% obtiveram supressão da carga viral. Concluiu-se que a introdução da nova terapia de resgate em crianças e adolescentes multiexperimentados foi capaz de promover a supressão viral e reconstituição imunológica de crianças/adolescentes, com resposta sustentada.

Palavras-chave: AIDS; Criança e adolescente; Antirretrovirais.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico de crianças/adolescentes com AIDS por transmissão vertical do HIV multifalhados às TARV de primeira e segunda linha, acompanhadas no Setor de Infectologia - HEINSG, período de 1994 a 2012 (N=14).....	19
Tabela 2 – Esquemas ARV usados por crianças/adolescentes com AIDS – Setor de Infectologia Pediátrica - HEINSG, 1994 a 2012 (N=14).....	20
Tabela 3 – Valores de exames de acompanhamento em 12 semanas, 24 semanas e 36 semanas, das crianças/adolescentes, com AIDS multifalhados às terapias ARV de primeira e segunda linha, acompanhados no Setor de Infectologia Pediátrica - HEINSG, período de 1994 a 2012 (N=14).....	22

LISTA DE SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CEP/EMESCAM	Comitê de Ética em Pesquisa/Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
CMV	Citomegalovírus
D4T	Estavudina
DDI	Didanosina
DELPHI	<i>Darunavir Evaluation in Pediatric, HIV Infected, treatment-experienced patients</i>
DO	Declaração de Óbito
DP	Desvio Padrão
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ES	Espírito Santo
ETV	Etravirine
FAPES	Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> / Agência Federal de Alimentos e Medicamentos
FPV	Fosamprenavir
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> / Terapia Antirretroviral Altamente Potente
HEINSG	Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> / Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	<i>Herpes Simplex Virus</i>
IDV	Indinavir
IF	Inibidores de Fusão
IP	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos
LACEN	Laboratório Central
LIP	Pneumonia Intersticial Linfocítica
LPV	Lopinavir
NDI	Núcleo de Doenças Infecciosas
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SAE	Serviço de Assistência Especializado
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde
T20	Enfuvirtide
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDF
TPV
UFES
UNAIDS

Tenofovir
Tipranavir
Universidade Federal do Espírito Santo
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	14
1.1.1 Objetivo geral	14
1.1.2 Objetivos específicos	14
2 MÉTODOS	15
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	16
2.2 ORÇAMENTO	17
3 RESULTADOS	18
4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE A – Antirretrovirais	29
APÊNDICE B – Premiações	31
APÊNDICE C - Protocolo para coleta de dados	33
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP	36
ANEXO B - Critérios de definição de caso de AIDS em menores de treze anos de idade	37
ANEXO C - Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em menores de 13 anos	38
ANEXO D - Categorias clínicas da classificação da infecção pelo HIV em menores de 13 anos	39
ANEXO E - Classificação clínico-imunológica da infecção pelo HIV em menores de 13 anos	41
ANEXO F - PORTARIA 243-S, DE 24/08/2009	42
ANEXO G - Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados	43

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS*) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*) que atinge o sistema imunológico do portador, deixando-o predisposto às infecções oportunistas¹.

A AIDS pediátrica é a infecção pelo HIV em crianças de 0 a 13 anos de idade e cerca de 90% dos casos é causado por transmissão vertical, podendo ocorrer na fase intrauterina, durante o parto normal ou cesariana, ou aleitamento materno. Assim, o sistema imunológico é afetado na plenitude de seu desenvolvimento e crescimento, com repercussão no desenvolvimento psicomotor e neurocognitivo. Um pequeno número de crianças adquire o HIV através de abuso sexual, uso de drogas injetáveis, transfusões sanguíneas ou derivados de sangue^{1,2}.

De acordo com a *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)*, 34 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV/AIDS e 1,8 milhões morreram em decorrência da doença no ano de 2010, no mundo³. Em relação à população pediátrica, nesse mesmo ano, 3,4 milhões de crianças menores de 15 anos viviam com HIV, destas, 390 mil foram novas infecções pelo HIV⁴. Em 2011, aproximadamente 230 mil crianças morreram de causas relacionadas à AIDS⁵, a maioria com graves manifestações de doenças comuns na infância, como diarreia, desnutrição e infecções respiratórias⁶.

No Brasil, de 1980 a 2011, foram notificados um total de 14.127 casos de AIDS em menores de 5 anos de idade. No ano de 2011, foram 745 casos novos nesta faixa etária⁷. No Espírito Santo (ES), de um total acumulado de 9.101 casos, de 1985 a 2011, 388 (4,3%) foram devido à transmissão vertical, sendo que destes, 295 eram crianças menores de cinco anos de idade⁸. Em 2012, foram notificados no estado seis casos de AIDS em crianças menores de cinco anos de idade, devido à transmissão vertical⁸.

Em trabalho realizado por Moreira-Silva et al., a taxa de transmissão vertical no ES foi de 7,8% entre os anos de 2001 e 2002⁹.

O Sistema Único de Saúde (SUS) distribui vinte medicamentos antirretrovirais (ARV) para aproximadamente 300 mil pacientes, são eles: abacavir (ABC), didanosina (DDI), estavudina (D4T), lamivudina (3TC), tenofovir (TDF), zidovudina (AZT), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirine (ETV), atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FPV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), tipranavir (TPV), enfuvirtide (T20), raltegravir (RAL). Destes, onze são produzidos no Brasil^{10,11}. Alguns ARV disponíveis e seus mecanismos de ação estão listados no apêndice A⁶⁻¹¹.

A terapia antirretroviral altamente potente (*highly active antiretroviral therapy* - HAART) tem causado, principalmente em adultos, uma significativa redução na carga viral do HIV para níveis abaixo do limite de detecção, o que resultou na diminuição da mortalidade¹². A HAART baseia-se no uso combinado de três drogas, compostas por pelo menos duas classes de medicamentos. Atualmente, no Brasil, existem seis classes de ARV: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN); inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN); inibidores de protease (IP); inibidor de fusão (IF); inibidor de integrase; e inibidor de CCR-5. Dessa forma, a HAART será composta por dois ITRN e um ITRNN ou um IP¹³.

Apesar do HAART, verificou-se que alguns pacientes não estavam mais respondendo ao tratamento, sendo necessária averiguação de resistência à terapia antirretroviral (TARV), e, em 2001, o governo instituiu o exame de genotipagem do HIV em casos selecionados, a fim de otimizar a terapia e conhecer as cepas virais presentes no país¹⁴. Em crianças, a redução da carga viral do HIV não é tão fácil de ser alcançada, em grande parte, pelas dificuldades na adesão ao tratamento^{15,16}.

Devido a essa dificuldade de adesão, a intolerância e a exposição prolongada aos antirretrovirais, tanto a falha virológica quanto a resistência ainda são problemas frequentes entre crianças e adolescentes em uso de HAART. Portanto, para que possam atingir uma carga viral abaixo do limite de detecção sustentada e elevar a contagem de linfócitos T CD4+, as crianças e adolescentes multiexperimentadas podem necessitar das novas drogas antirretrovirais, mais potentes, como DRV, RAL e T20^{17,18}.

O número de estudos disponíveis sobre a terapia ARV em crianças são menores em comparação aos adultos, principalmente devido à limitação encontrada na pediatria por envolver características epidemiológicas, éticas, culturais, sociais e econômicas.¹³

Diante do exposto, é importante avaliar, em crianças multiexperimentadas, o impacto da utilização dos novos ARV na supressão viral, reconstituição imunológica, morbidade e mortalidade, com drogas para resgate em multifalhados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o impacto do uso dos novos ARV de resgate (Darunavir/ritonavir – DRV/r, Raltegravir - RAL e Enfuvirtide – T20) em crianças e adolescentes com AIDS, multifalhados às TARV iniciais, em acompanhamento no Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (HEINSG), em Vitória, ES.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar os pacientes segundo variáveis sócio-epidemiológicas, como sexo, idade, índice de massa corporal, procedência e via de contaminação;
- Observar a classificação clínico-imunológica dos pacientes no momento do diagnóstico;
- Verificar a proporção de pacientes que obteve melhora virológica traduzida pela redução de carga viral abaixo do limite de detecção ou redução de um log ou mais na carga viral no exame realizado em 12, 24 e 36 semanas após o início de TARV de resgate;
- Verificar a proporção de pacientes que obteve melhora imunológica traduzida pelo aumento da contagem de linfócitos T CD4+ em 12, 24 e 36 semanas após o início de TARV de resgate.

3 METODOLOGIA

Estudo descritivo retrospectivo de uma série de 14 casos de AIDS pediátrico que falharam ao uso de TARV de primeira e segunda linha e necessitaram de TARV de resgate, acompanhados desde 1994 até atualmente no Serviço de Assistência Especializado (SAE) em AIDS Pediátrica no Serviço de Infectologia Pediátrica do HEINSG em Vitória, ES.

O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (CEP/EMESCAM) (Anexo A), financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES) e ganhador de dois prêmios (Apêndice B).

A definição de caso de AIDS e a classificação clínico-imunológica adotada no SAE é do Ministério da Saúde (Anexos B¹⁹, C²⁰, D²¹ e E²²).

Quanto aos exames considerados, a quantificação de carga viral é padronizada por técnica RNA-PCR Amplicor®, da Roche, com valor de corte para indetectibilidade do vírus variando de acordo com laboratório e período de realização do exame, e a contagem de linfócitos T CD4+, por citometria de fluxo, método FAXCALIBOU, da BD. Ambos os exames são realizados no Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e no Laboratório Central (LACEN) com *kits* do Ministério da Saúde.

Foram incluídas todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de AIDS com falha terapêutica aos esquemas ARV de primeira e segunda linha, em que tenha sido indicado pelo menos um dos novos ARV (DRV, RAL, T20 e TPV). Além disso, para inclusão, os pacientes foram aferidos quanto à carga viral e aos linfócitos T CD4+ realizados em 12, 24 e 36 semanas após o início da terapia de resgate, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. A idade dos pacientes foi tomada em relação à data de diagnóstico da AIDS, presente nas fichas de prontuário.

Foram excluídos os pacientes que não apresentaram informação necessária registrada no prontuário, não precisaram trocar para novo ARV no período do

estudo, não usavam medicação e aqueles em perda de seguimento ou abandono do tratamento.

Os dados necessários à pesquisa foram obtidos através de revisão de prontuários e anotados em protocolo próprio (Apêndice C). Em relação à carga viral e aos linfócitos T CD4+, foi considerada a aferição efetuada em 12, 24 e 36 semanas após o início dos novos ARV.

Os pacientes foram classificados de acordo com obtenção ou não de melhora virológica, considerada como redução de carga viral abaixo do limite de detecção ou de um log ou mais, no exame realizado em 12, 24 e 36 semanas após início de TARV, bem como ter havido melhora imunológica, considerada como aumento da contagem de linfócitos T CD4+ em 5 pontos percentuais para pacientes na categoria imunológica 3 e elevação ou manutenção na mesma contagem para os de categorias 1 e 2 no mesmo período.

O esquema terapêutico empregado foi tomado como variável causal e cotejado em relação à melhora virológica e à melhora imunológica (variáveis efeito). Com esta perspectiva, os dados foram tabulados em distribuição de frequência absoluta e relativa, segundo ocorrência ou não de melhora virológica e segundo ocorrência ou não de melhora imunológica. Ambas estas análises foram efetuadas conforme a situação existente em 12, 24 e 36 semanas após o início do novo ARV.

De acordo com o Ministério da Saúde, os novos antirretrovirais DRV/r, RAL e T20 são de uso exclusivo em situações de falha virológica e necessita de liberação do médico autorizador do Estado ou do Ministério da Saúde, preenchimento e envio de formulário específico e de laudo de teste de genotipagem recente¹³. A análise para início das novas drogas foi realizada pelo subcomitê para autorização dos novos ARV de resgate da Câmara Técnica Estadual da AIDS (Anexo F)²³.

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Como o estudo foi feito por levantamento retrospectivo de prontuários, o que dificulta a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os pesquisadores se comprometeram a não revelar a identidade dos pacientes, bem como a utilizar as informações obtidas para fins estritamente científicos, conforme o Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados (Anexo G).

3.2 ORÇAMENTO

Os custos do projeto decorrente da atuação dos pesquisadores foram financiados pela FAPES.

4 RESULTADOS

No período de 1994 a 2012, 14 pacientes acompanhados no Serviço de Infectologia Pediátrica do HEINSG falharam ao uso de TARV de primeira (ITRN + ITRNN) e segunda linha (ITRN + IP de primeira geração) e necessitaram de TARV de resgate: DRV/r, RAL e T20. Todos os 14 foram incluídos no trabalho e não houve óbitos.

Entre a população de estudo, 8 (57,1%) eram do gênero feminino e 6 (42,9%) masculino. A média das idades ao diagnóstico de AIDS foi de 2,07 anos, sendo o mínimo 0 e o máximo 10 anos. A média das idades dos pacientes ao final do estudo foi de 16,4 anos (Desvio Padrão - DP: $\pm 2,7$), sendo o mínimo 11 e o máximo 20 anos. A maioria das crianças, 12 (85,7%), era proveniente da região metropolitana da Grande Vitória (Tabela 1).

A categoria clínico-imunológica da infecção pelo HIV ao diagnóstico em 9 (64,3%) pacientes era C3; em 3 (21,4%) A3; em 1 (7,1%) A2; e, em 1 (7,1%) B1. Portanto, o total de crianças com alteração imunológica grave (classificação 3) era de 12 (85,7%). O valor da média do log da carga viral do HIV ao diagnóstico foi de 4,44 (DP: $\pm 2,07$), sendo o valor mínimo 0 e o máximo 6,2. O valor da média de linfócito T CD4+ ao diagnóstico foi de 706,36 células/ml (DP: ± 524), sendo o valor mínimo 64 e o máximo 1.696 (Tabela 1).

Em relação à via de contaminação, 100% dos pacientes foram por transmissão vertical.

Os motivos de troca para novos esquemas no início do tratamento foram falha clínica ou laboratorial, intolerância, sabor desagradável do medicamento, além de elevado número de doses levando a falha na adesão e toxicidade das drogas iniciais.

Quanto à genotipagem, 14 (100%) pacientes realizaram ao menos uma e 8 (57,1%) realizaram duas genotipagens. Todos os 14 pacientes apresentavam na genotipagem presença de códons de resistência para as três classes de ARV (ITRN, ITRNN e IP/r) quando do início da troca para terapia de resgate.

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico de crianças/adolescentes, com AIDS por transmissão vertical do HIV, multifalhados às TARV de primeira e segunda linha, acompanhadas no Setor de Infectologia -HEINSG, período de 1994 a 2012 (N=14)

Caso	Ano de diag.	Idade, em meses, no diag.	Idade, em anos, no resgate	IMC do paciente, no resgate	Sexo	Procedência	Classificação Clínica Imunológica, ao diag.	Valor de Linfócitos T CD4+ ao diag.	Log CV do HIV ao diag.
Caso 1	1997	54	18	17,37	M	Vitória	C3	64	5,15
Caso 2	1997	2	12	22,46	F	Vitória	A2	1696	5,08
Caso 3	1999	45	14	31,50	M	Vila Velha	C3	519	5,76
Caso 4	2003	15	9	16,51	F	Aracruz	B1	1274	5,92
Caso 5	1997	21	14	20,84	F	Vila Velha	C3	844	5,11
Caso 6	1997	1	12	20,82	M	Serra	C3	1324	,00
Caso 7	2000	23	10	17,96	F	Vitória	C3	812	6,20
Caso 8	1998	50	15	19,20	M	Cariacica	A3	356	5,26
Caso 9	1998	22	15	22,98	F	Vitória	C3	1336	5,50
Caso 10	1995	21	15	20,22	M	Vila Velha	A3	112	,00
Caso 11	1995	16	16	20,66	F	Vila Velha	C3	508	3,28
Caso 12	1997	31	14	19,48	M	Conceição do Castelo	A3	598	3,32
Caso 13	2002	127	18	21,52	F	Viana	C3	123	5,84
Caso 14	1996	12	16	21,45	M	Vitória	C3	323	5,80

Legenda: Diag.: Diagnóstico; IMC: Índice de Massa Corporal; CV: carga viral.

Fonte: Elaboração própria

A maioria das crianças, 12 (85,7%), foi diagnosticada com AIDS na década de 90, iniciando TARV entre os anos de 1995 e 2000. Uma (7,1%) criança usou AZT em monoterapia como TARV inicial; 12 (85,7%) usaram esquema duplo, sendo 9 (75%) com AZT/DDI e 3 (25%) com AZT/3TC; e 1 (7,1%) iniciou com HAART (AZT/3TC/NFV) (Tabela 2).

Os pacientes utilizaram uma média de 6,2 esquemas de antirretrovirais antes da introdução da terapia de resgate. Sendo que, 1 (7,1%) paciente, cujo tratamento foi iniciado há dezoito anos, usou 11 esquemas ARV, e 2 (14,3%) pacientes, com início recente da nova terapia, usaram 2 esquemas ARV. Com relação aos esquemas com as novas drogas, 1 (7,1%) paciente utilizou o RAL associado ao T20, 4 (28,6%) utilizaram apenas o DRV/r e 9 (64,3%) DRV/r associado ao RAL (Tabela 2).

Tabela 2 - Esquemas ARV usados por crianças/adolescentes com AIDS - Setor de Infecçologia Pediátrica - HEINSG, 1994 a 2012

Caso	1º Esq.	2º Esq.	3º Esq.	4º Esq.	5º Esq.	6º Esq.	7º Esq.	8º Esq.	9º Esq.	10º Esq.	11º Esq.	12º Esq.	13º Esq.
1	AZT+3TC	AZT+3TC+RTV	3TC+D4T+NFV	D4T+DDI+APV	D4T+DDI+NVP+LPV/r	D4T+DDI+LPV/r	AZT+3TC+D4T+LPV/r	3TC+D4T+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+DRV/r+RAL	-	-	-
2	AZT+DDI	AZT+DDI+EFV	AZT+DDI+NFV	AZT+DDI+EFV	3TC+DDI+LPV/r	3TC+D4T+LPV/r	3TC+TDF+ATV	3TC+TDF+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-	-	-	-
3	AZT+DDI	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+RTV	AZT+3TC+NFV	3TC+D4T+EFV	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+TDF+ATV	3TC+TDF+EFV	3TC+TDF+EFV+FPV	3TC+TDF+LPV/r	3TC+TDF+LPV/r+RAL+T20	3TC+TDF+LPV/r+RAL	3TC+LPV/r+RAL
4	AZT+DDI	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+EFV+DRV/r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	AZT+DDI	AZT+3TC+RTV	AZT+3TC+NFV	D4T+3TC+LPV/r	3TC+TDF+EFV+DRV/r	-	-	-	-	-	-	-	-
6	AZT+3TC	3TC+D4T+EFV	AZT+3TC+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL+T20	3TC+TDF+DRV+RAL	-	-	-	-	-	-	-	-
7	AZT+DDI	AZT+DDI+NFV	AZT+DDI+EFV	3TC+D4T+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+EFV	AZT+3TC+RTV	AZT+3TC+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-	-	-
8	AZT+DDI	AZT+3TC	3TC+D4T+NFV	3TC+TDF+LPV/r	AZT+3TC+TDF+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-	-	-	-	-	-
9	AZT+3TC	3TC+D4T+RTV	AZT+DDI+NFV	DDI+EFV+LPV/r	3TC+TDF+LPV/r	3TC+TDF+EFV+DRV/r	-	-	-	-	-	-	-
10	AZT+DDI	AZT+3TC	AZT+3TC+NFV	AZT+3TC+EFV	3TC+D4T+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-	-	-	-	-	-	-
11	AZT	AZT+DDI	AZT	AZT+DDI	AZT+3TC+RTV	AZT+3TC+NFV	AZT+3TC+RTV	3TC+EFV+LPV/r	AZT+3TC+EFV+LPV/r	3TC+TDF+EFV+LPV/r	3TC+TDF+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-
12	AZT+DDI	AZT+3TC+RTV	AZT+3TC	AZT+3TC+NFV	AZT+3TC+RTV	AZT+DDI+APV	AZT+DDI+LPV/r	3TC+TDF+EFV+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-	-	-	-
13	AZT+3TC+NFV	AZT+3TC+TDF+LPV/r	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	AZT+DDI	AZT+3TC+RTV	AZT+3TC+RTV	3TC+D4T+NFV	AZT+DDI+LPV/r	AZT+3TC+APV	AZT+EFV+ATV	AZT+3TC+ATV	3TC+TDF+DRV/r+RAL	-	-	-	-

Legenda: Esq.: esquema; ARV: antirretroviral

Fonte: Elaboração própria

Em relação à análise da carga viral e do número de linfócitos T CD4+ em 12, 24 e 36 semanas durante a terapia de resgate, 12 (85,7%) dos 14 pacientes completaram 36 semanas de uso das novas drogas. E 2 (14,3%) pacientes não puderam ser avaliados na 36ª semana, pois ainda não haviam atingido esse tempo de tratamento.

Quanto à supressão viral, após 12 semanas do uso de terapia de resgate, 11 (78,6%) pacientes apresentaram queda de 1 log ou mais da carga viral, e a média do log da carga viral da amostra foi de 1,52 (DP: $\pm 1,62$). Após 24 semanas, a queda ocorreu em 12 pacientes (85,7%) e a média foi de 0,87 (DP: $\pm 1,49$). E após 36 semanas, houve redução de pelo menos 1 log em 10 (83,3%) dos 12 pacientes restantes e a média foi de 1,06 (DP: $\pm 1,70$). A carga viral esteve abaixo do limite de detecção por até 24 semanas em 12 (85,7%) pacientes, com resposta sustentada. (Tabela 3)

Quanto à melhora imunológica, após 12 semanas em uso das novas drogas, 11 (78,6%) pacientes aumentaram a contagem de linfócitos T CD4+ e a média do número de linfócitos T CD4+ foi de 609,36 (DP: $\pm 336,93$). Após 24 semanas, o aumento ocorreu em 12 (85,7%) pacientes e a média foi de 667,36 (DP: ± 301). E após 36 semanas, houve elevação do CD4+ em 9 (75%) dos 12 pacientes da amostra restante e a média foi de 659,08 (DP: $\pm 277,41$). (Tabela 3)

Com relação aos pacientes que usaram apenas DRV/r, 2 (50%) pacientes reduziram 1 log ou mais da carga viral, após 12 semanas com a terapia de resgate; 3 (75%) pacientes, após 24 semanas; e, 2 (66,7%) dos 3 pacientes da amostra, após 36 semanas, pois 1 não completou 36 semanas de tratamento. Os que utilizaram DRV/r associado ao RAL, 8 pacientes (88,9%) atingiram redução de 1 log ou mais da carga viral, após 12 e 24 semanas; e, 7 (87,5%) dos 8 pacientes, após 36 semanas, pois 1 também não atingiu 36 semanas de uso de novas drogas.

Já o aumento de linfócitos T CD4+ após 24 semanas ocorreu em 3 pacientes (75%) utilizando DRV/r no esquema ARV, e, o aumento ocorreu em 1 (33,4%) dos 2 pacientes, após 36 semanas. E, em pacientes em uso de DRV/r associado ao RAL o aumento de linfócitos T CD4+ após 24 semanas, ocorreu em 8 (88,9%) pacientes, e, após 36 semanas o aumento ocorreu em 7 (87,5%) dos 8 pacientes da amostra.

Tabela 3 – Valores de exames de acompanhamento em 12 semanas, 24 semanas e 36 semanas, das crianças/adolescentes, com AIDS multifalhos às terapias ARV de primeira e segunda linha, acompanhados no Setor de Infectologia Pediátrica - HEINSG, período de 1994 a 2012 (N=14)

Exames de acompanhamento	Média de valores	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Log CV HIV ao diagnóstico	4,44	± 2,07	0,00	6,20
Linfócitos T CD4+ ao diagnóstico	706,36	±524	64	1696
Log CV HIV após 12 semanas novos ARV	1,52	±1,62	0,00	4,55
Linfócitos T CD4+ após 12 semanas novos ARV	609,36	±336,93	193	1389
Log CV HIV após 24 semanas novos ARV	0,87	±1,49	0,00	3,69
Linfócitos T CD4+ após 24 semanas novos ARV	667,36	±301	225	1161
Log CV HIV após 36 semanas novos ARV (N=12)	1,06	±1,70	0,00	4,59
Linfócitos T CD4+ após 36 semanas novos ARV (N=12)	659,08	±277,41	229	1148

Legenda: CV: carga viral; ARV: antirretroviral
 Fonte: Elaboração própria

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

No Brasil, no período de 1980 a 2012, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 14.807 casos de AIDS em indivíduos menores de 13 anos de idade, sendo que somente em 2012 foram 98 casos. No ES, no período de 1985 a 2011, foram notificados 8.505 casos, sendo 377 por transmissão vertical^{10,17}. Segundo o Ministério da Saúde, 2,7% a 90% das crianças e adolescentes em uso de ARV apresentam resistência aos medicamentos²⁴.

Neste trabalho, foram analisados 14 crianças/adolescentes multiexperimentados que não responderam ao tratamento após vários esquemas terapêuticos, necessitando do uso dos novos ARV.

Na década 90, 12 (85,7%) crianças iniciaram TARV, sendo que 1 (9%) começou com uso de monoterapia (AZT) e 11 (91%) com terapia dupla (AZT/DDI ou AZT/3TC), com troca de no mínimo cinco esquemas diferentes de ARV. O motivo da escolha da terapia inicial coincide com histórico de evolução do uso de TARV no Brasil. A primeira medicação aprovada para uso em tratamento de pacientes com AIDS foi o AZT, em 1987. Porém, devido à alta frequência de mortalidade das pessoas vivendo com HIV/AIDS, as pesquisas avançaram e foram lançados no mercado outros medicamentos antirretrovirais, e a partir de 1997, no Brasil, foi instituída a terapia dupla, sendo associado o DDI ou o 3TC ao AZT, conforme consenso do Ministério da Saúde^{25,26,27}.

Apesar da combinação desses dois análogos de nucleosídeos, os índices de mortalidade e morbidade permaneceram altos e não evitaram o aparecimento de resistência. Por isso, em 2007, foi instituído como tratamento os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos e os inibidores de proteases, preconizando a HAART para crianças, em que há associação de três antirretrovirais: 2 classes de ITRN e 1 ITRNN ou 2 ITRN e 1 IP²⁴. Essa combinação evitou a progressão da doença e a deterioração do sistema imunológico, reduzindo drasticamente a mortalidade²⁵.

Com a dificuldade de adesão, a intolerância e a exposição prolongada aos antirretrovirais, tanto a falha virológica quanto a resistência ainda são problemas frequentes entre crianças e adolescentes em uso de HAART. Portanto, para que possam atingir uma carga viral abaixo do limite de detecção sustentada e elevar a contagem de linfócitos T CD4+, as crianças e adolescentes multiexperimentadas podem necessitar das novas drogas antirretrovirais, como DRV, RAL e T20^{17,18}.

Nos pacientes desse estudo, a média das idades ao diagnóstico foi de 2,07 anos, dado importante e preocupante, pois o diagnóstico do HIV foi tardio. Provavelmente, se, durante a gestação desses pacientes, as mães tivessem recebido o diagnóstico e feito a profilaxia para prevenção da transmissão vertical do HIV, a infecção teria sido evitada. Além disso, no primeiro ano de vida, o sistema imunológico do lactente ainda está imaturo e a falta do diagnóstico durante a gestação expõe a criança a um alto risco de morbimortalidade e a um maior risco de progressão rápida do HIV¹⁸. Isso foi observado nesse estudo, uma vez que 9 (64,3%) pacientes eram categoria C3 na classificação clínico-imunológica inicial e, portanto, apresentavam sinais e/ou sintomas clínicos e alteração imunológica graves no momento do diagnóstico. O que demonstra a importância de um diagnóstico precoce para que o uso da TARV seja iniciado no momento ideal, evitando uma evolução da doença e dificuldade no seu controle.

Para o sucesso terapêutico é necessário manter uma carga viral abaixo do limite de detecção ao longo do tempo, associada à restauração e preservação da atividade imunológica e a ausência ou resolução dos sintomas relacionados à infecção pelo HIV²⁴. Na amostra estudada, 12 (85,7%) pacientes multiexperimentados (N=14) apresentaram carga viral indetectável e obtiveram aumento progressivo da contagem dos linfócitos T CD4+ após 24 semanas do início das novas drogas, o que sugere a eficácia desses medicamentos.

Nesse estudo, 3 (75%) pacientes em uso de DRV/r (N=4) apresentaram carga viral abaixo do limite de detecção comparado a 38 (48%) no estudo *Darunavir Evaluation in Pediatric, HIV Infected, treatment-experienced patients; TMC114-C212 (DELPHI)*, que avaliou a segurança a longo prazo e eficácia da dose pediátrica recomendada de DRV/r em 80 crianças/adolescentes de 6 a 17 anos multiexperimentadas. E, assim como a análise do estudo DELPHI, as crianças e adolescentes em uso de

DRV/r atingiram supressão virológica apesar do extenso uso de drogas ARV anteriormente, após 24 semanas²⁸.

Dos pacientes que usaram DRV/r associado ao RAL (N=9), 8 (88,9%) obtiveram supressão da carga viral, sugerindo que esta associação levou a supressão viral com maior sucesso.

Pode-se deduzir que o resultado positivo obtido com o uso das drogas de resgate ocorreu devido à percepção dos adolescentes às escassas opções de tratamento restantes, o que leva a melhor adesão ao uso dos novos ARV e consciência da gravidade da doença.

O trabalho demonstrou que o sucesso terapêutico pode ser atingido mesmo na população pediátrica e de adolescentes experimentada com vários esquemas antirretrovirais anteriores. O mesmo só será alcançado com a utilização de drogas potentes com maior barreira genética, promoção de maior adesão às mesmas através de conscientização sobre a doença e a necessidade de tomar todas as doses dos medicamentos, além de percepção de controle e perspectiva de vida. Tudo isto somado, resgata a dignidade e autoestima da criança e adolescente vivendo com HIV/AIDS e a qualidade de vida dos mesmos, tornando-os aptos para o convívio social e a ter uma vida dentro da normalidade.

REFERÊNCIAS

- 1 GRANDO, L. J. et al. Manifestações estomatológicas, contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral de crianças brasileiras e norte-americanas infectadas pelo HIV. **Pesquisa Odontológica Brasileira**. v. 16, n. 1, p. 18-25, jan./mar. 2002.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Política brasileira de enfrentamento da AIDS: resultados, avanços e perspectivas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012.
- 3 JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. World AIDS Day Report. **How to get to zero: faster, smarter, better**. Switzerland, 2011. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/publications/2011/name,63525,en.asp>>. Acesso em: 09 abr. 2012.
- 4 WHO, UNICEF and UNAIDS. Progress report. **Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access**. Geneva, World Health Organization, 2011. Disponível em: <www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/>. Acesso em: 10 abr. 2012.
- 5 JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **Together we will end AIDS**. Switzerland, 2012. Disponível em: <<https://www.unaids.org/en/resources/.../2012/name,72588,en.asp>> Acesso em: 18 out. 2012.
- 6 HARWELL, J.I. et al. Antiretroviral therapy for children substantial benefit but limited access. **JAMA**. v. 296, n.3. p. 330-331, 2006.
- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico AIDS/DST**. Brasília, ano VIII, n. 1, 2011. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_2011>. Acesso em: 9 abr. 2012.
- 8 ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde. **Boletim epidemiológico AIDS/DST**. Espírito Santo, n. 27, dez. 2012. Disponível em: <<http://www.saude.es.gov.br/default.asp?pagina=21553>>. Acesso em: 10 dez. 2013.

- 9 MOREIRA-SILVA, S.F. et al. Frequência de crianças infectadas pelo vírus HIV por transmissão vertical no Espírito Santo. **Boletim Epidemiológico DST/AIDS**. Espírito Santo, semana epidemiológica até 52, set./dez. 2005, 13: 10-11.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. Versão preliminar. **Boletim epidemiológico AIDS/DST**. Brasília, ano IX, n. 1, jun. 2012. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2012/boletim-epidemiologico-aids-e-dst-2012>>. Acesso em: 28 jan. 2013.
- 11 BRASIL. Ministério da Saúde. **Medicamentos antirretrovirais**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>>. Acesso em: 8 abr. 2012.
- 12 COHEN, J. Ten years after. **SCIENCE**. v. 313, n. 5786, p. 484-487, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/313/5786/484.2.full>>. Acesso em: 20 abr. 2012.
- 13 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS e Hepatites Virais. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV 2009**: suplemento II. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011.
- 14 BRASIL. Programa Nacional de DST e AIDS. **Plano Estratégico**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, mar. 2005.
- 15 BRASIL. Programa Nacional de DST e AIDS. **Manual de Rotinas para Assistência a Adolescentes Vivendo com HIV/AIDS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, n. 69, 2006.
- 16 MANAVI, K. et al. Comparison of time to undetectable HIV viral load in the first 16 weeks after start of three and four antiretroviral therapy. **International Journal of STD and AIDS**. v. 17, p. 522-524, 2006.
- 17 ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde. **Boletim epidemiológico AIDS/DST**. Espírito Santo, n. 27, Dez/2011 a Dez/2012. Disponível em: <<http://www.saude.es.gov.br/default.asp?pagina=21553>> Acesso em: 30 jun. 2013
- 18 SHAFER, W. R. O desafio da resistência à medicação antirretroviral em crianças infectadas pelo HIV-1. **Jornal de Pediatria**. v. 85, n. 2, p. 91-94. 2009.

- 19 BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Critérios de Definição de Casos de AIDS em adultos e crianças**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, n. 60, p. 27, 2004.
- 20 BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, n. 18, p. 26, 2004.
- 21 BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, n. 18, p. 22-25, 2004.
- 22 BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, n. 18, p. 29, 2004.
- 23 ESPÍRITO SANTO. Diário Oficial dos Poderes do Estado, 25 de Agosto de 2009. **PORTARIA 243-S, DE 24/08/2009**, Vitória, p.20, 2009.
- 24 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, DF: Ministério da Saúde, n. 65, 2009.
- 25 BRASIL. Ministério da Saúde. **Histórico do Programa Nacional de DST e Aids**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/noticia/historico-do-programa-nacional-de-dst-e-aids>. Acesso em: 3 jun. 2013.
- 26 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para Terapia Antirretroviral para Crianças Infectadas pelo HIV**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1997.
- 27 SCHEFFER, C. M. **AIDS, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação da anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde**. 2008. 238 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008.
- 28 BLANCHE, S. et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. **AIDS**. v. 23, n.15, p. 2005-2013. 2009.

APÊNDICE A - Antirretrovirais

A primeira classe de drogas utilizadas para o tratamento da AIDS foi os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Essas drogas imitam as moléculas de citosina, timina e guanina dentro da célula inibindo a ação da enzima transcriptase reversa e a conversão do RNA em DNA atuando como um terminador da cadeia bloqueando a incorporação de nucleosídeos ao DNA viral. O AZT foi a primeira droga dessa classe liberada para uso, no fim da década de 1980. Atualmente o AZT está presente em grande parte dos esquemas prescritos, sendo uma droga também utilizada na prevenção da transmissão vertical do HIV. Outros ITRN que podemos citar são: 3TC, droga utilizada tanto para AIDS quanto para tratar portadores crônicos do vírus B da hepatite; ABC; DDI; D4T; e TDF⁶.

Os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos ligam-se ao local ativo da enzima transcriptase reversa restringindo sua mobilidade e consequentemente sua ação. Estão disponíveis dois medicamentos: EFV e NVP, que atuam no mesmo local da molécula da transcriptase reversa e uma mutação no vírus HIV pode causar resistência aos dois medicamentos dessa classe (resistência cruzada). O EFV é considerado uma droga muito potente e seus efeitos são comparados aos inibidores de protease⁷, porém o seu uso não foi liberado para menores de 3 anos e grávidas devido sua teratogenicidade⁶.

Os inibidores de protease se ligam em sítios onde vários polipeptídios virais longos são clivados em proteínas menores, maduras e funcionais que formariam os vírions. São drogas que foram liberadas para uso em 1996, dentro de esquemas combinados e são altamente efetivas no controle da replicação viral⁸. O LPV associado ao RTV (Kaletra®) são exemplos de IP utilizados com frequência em crianças com AIDS. O RTV associado aos outros inibidores de protease promove um efeito "boosted" melhorando a farmacocinética, reduzindo a quantidade de comprimidos e possui alta barreira contra o desenvolvimento de resistência ao medicamento¹⁰.

O TPV e o DRV são drogas recentes que podem ser administradas em pacientes que apresentaram falha no tratamento com os demais IP. O TPV (Aptivus®) foi aprovado em 2005 para o uso clínico e possui boa atividade contra a maioria dos vírus mutantes resistentes aos demais fármacos desta classe, por ser o único que estruturalmente não é peptidomimético. O DRV (TMC-114, Prezista®) foi o último fármaco desta classe a ser aprovado pela Agência Federal de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration* - FDA) dos Estados Unidos em junho de 2006. Estudo recente mostra que o DRV possui dois sítios de ligação na enzima protease: um no próprio sítio ativo e outro em um dos *flaps* móveis do dímero. A existência deste segundo sítio de ligação sugere um mecanismo para a grande efetividade do DRV contra os vírus mutantes resistentes aos demais fármacos da classe¹¹.

O inibidor de fusão chamado T-20 atua impedindo a fusão da membrana viral ao seu alvo na membrana celular, levando a um menor número de células infectadas e menor replicação viral. A única forma de apresentação do medicamento é parenteral

(injeções subcutâneas). É uma medicação reservada para esquemas de resgate e em estudos para crianças menores de 6 anos⁹.

A enzima integrase do HIV é essencial para a replicação viral, sendo um alvo importante para a pesquisa e desenvolvimento de novos ARV. Possui a vantagem de não apresentar qualquer homólogo celular, possibilitando o desenvolvimento de fármacos com menor índice de efeitos colaterais. Entre estes, destaca-se o RAL (Isentress®), primeiro inibidor desta classe aprovado pelo FDA para o tratamento de HIV/AIDS¹¹.

APÊNDICE B - PREMIAÇÕES

Este trabalho foi vencedor do primeiro lugar de melhor trabalho científico na categoria pôster eletrônico na área de Assistência no IX Congresso da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis e V Congresso Brasileiro de AIDS, realizados nos dias 18 a 21 de agosto de 2013, em Salvador – Bahia.

Foi vencedor, também, do primeiro lugar de uma seleção de 5 melhores trabalhos científicos na categoria de apresentação oral, na Jornada de Iniciação Científica realizado nos dias 21 e 22 de novembro de 2013, em Vitória – ES.




CERTIFICADO

Certificamos que


SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA

participou do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis e do V Congresso Brasileiro de AIDS, realizados de 18 a 21 de agosto de 2013, no Pestana Bahia Hotel na qualidade de Autora do trabalho "*Avaliação do impacto do uso de novas terapias antirretrovirais de resgate em crianças e adolescentes com Aids multifalhados às terapias de primeira e segunda linha*" vencedor do 1º lugar de Melhor Trabalho Científico na categoria Pôster Eletrônico na área de Assistência.

Salvador, 21 de agosto de 2013.


Roberto Pontes
Presidente dos Congressos


Mariângela Freitas da Silveira
Presidente da SBDST


Angélica Espinosa Miranda
Presidente da
Comissão Científica


Maria Inês Costa Dourado
Vice-Presidente da
Comissão Científica

Realização



BRASIL



EMESCAM

Ensino e Aperfeiçoamento em Saúde

CERTIFICADO

Certificamos que o Tema Livre "Avaliação do Impacto do Uso de Novas Terapias Antirretrovirais de Resgate em Crianças e Adolescentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Multifalhadados às Terapias de Primeira e Segunda Linha", apresentado pelos autores: Ferreira DM, Moreira-Silva SF, Linhares FS, Pereira MML, Miranda AE, foi premiado como 1º lugar do Prêmio Multiscan de Melhor Trabalho de Iniciação Científica, na JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA 2013, promovido pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, nos dias 21 e 22 de novembro de 2013.

Vitória, 22 de novembro de 2013.


 Prof. Dr. Valnir Ramos da Silva
 PRESIDENTE DA JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA




 Profa. Dra. Flávia Imbroisi Valle Erreta
 COORDENADORA DA JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

APÊNDICE C - Protocolo para coleta de dados

CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS EM USO DE NOVOS ARV, ATENDIDAS
NO SERVIÇO DE INFECTOLOGIA/AIDS DO HOSPITAL ESTADUAL INFANTIL
NOSSA SENHORA DA GLÓRIA - VITÓRIA/ES.

INICIAIS DO NOME DO PACIENTE: _____	
Número do Prontuário: _____	
Data do Nascimento (dd/mm/aaaa): _ / _ / _ _ _ _	Sexo: ___ (M=1; F=2)
Município de Residência: _____	
Data do diagnóstico: _ / _ / _ _ _ _	
Classificação: _____	

Primeiro Exame Laboratorial	Resultados	Datas (dd-mm-aaaa)
HIV-RNA quantitativo Carga viral – cópias/log ₁₀	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
MENOR VALOR DE CD4 JÁ APRESENTADO Antes de ARV RESGATE	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CARGA VIRAL MAIS ALTA JÁ APRESENTADA Antes de ARV RESGATE	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Última carga viral MENOR – cópias/log ₁₀ Em uso de ARV RESGATE	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 MAIOR Em uso de ARV RESGATE	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Última carga viral MAIS ALTA – cópias/log ₁₀ Em uso de ARV RESGATE	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 MENOR Em uso de ARV RESGATE	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Avaliação Laboratorial / por período	Resultados	Datas (dd-mm-aaaa)
Carga viral – cópias/log ₁₀ Após 12 semanas ARV RESGATE	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _

CD4 Após 12 semanas ARV RESGATE	___ mm ³ ___ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Após 24 semanas ARV RESGATE	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Após 24 semanas ARV RESGATE	___ mm ³ ___ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Após 36 semanas ARV RESGATE	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Após 36 semanas ARV RESGATE	___ mm ³ ___ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
ÚLTIMO EXAME DE Carga viral – cópias/log ₁₀	_____ cópias _____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
ÚLTIMO EXAME DE CD4	___ mm ³ ___ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _

EXAME DE GENOTIPAGEM do HIV : _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)

Se Sim,

Primeira genotipagem Data: _ / _ / _ _ _ _

Segunda genotipagem Data: _ / _ / _ _ _ _

TERAPIA ANTIRETROVIRAL UTILIZADA - TARV:

1. AZT - ZIDOVUDINA (Retrovir; Virustat)
2. DDI – DIDANOSINA (Videx)
3. DDC – ZALCITABINA (Hivid)
4. 3TC – LAMIVUDINA (EpiVir)
5. D4T – ESTAVUDINA (Zeritavir)
6. AZT + 3TC (único comprimido) (Biovir)
7. IDV - INDINAVIR (Crixivan)
8. SQV - SAQUINAVIR (Invirase)
9. RTV - RITONAVIR (Norvir)
10. NFV – NELFINAVIR (Viracept)
11. NVP – NEVIRAPINA (Viramune)
12. DELAVIRDINA (Rescriptor)
13. EFV - EFAVIRENZ (Sustiva; Stocrin)
14. APV - AMPRENAVIR (Agenerase)
15. ABC - ABACAVIR (Ziagen; Ziagenavir)
16. LPV/R - KALETRA - Lopinavir/Ritonavir;

17. ATV – ATAZANAVIR/ ritonavir
 18. TDF - TENOFOVIR
 19. FPV – FOSAMPRENAVIR / ritonavir
 20. DRV - DARUNAVIR / ritonavir
 21. TPV – TIPRANAVIR / ritonavir
 22. ENF ou T20 - ENFUVIRTIDE
 23. RAL - RALTEGRAVIR
 24. ETV - ETRAVIRINE
 25. OUTRO: _____

MOTIVO DA TROCA:

- (1). Falha Clínica _ PIORA CD4/DOENÇA
 (2). Falha Laboratorial _ AUMENTO CV
 (3). Resistência na Genotipagem
 (4). Intolerância / Vômito / Diarreia / Evento adverso
 (5). Falha na Adesão
 (6). Toxicidade Aumento TGO / TGP / AMILASE
 (7). Ignorado

ESQUEMAS DE TARV	Data Início	Data Término	Motivo da Troca
1º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
2º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
3º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
4º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
5º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
6º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
7º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
8º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
9º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
10º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
11º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
12º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
13º terapia: _____	___/___/___	___/___/___	()
Peso: _____ Kg	Altura: _____ Cm	IMC: _____	

Legenda: dd: dia; mm: mês; aa: ano; M: masculino; F: feminino; IMC: Índice de Massa Corporal
 Fonte: Elaboração própria

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação do impacto do uso de novas terapias antirretrovirais de resgate em crianças e adolescentes com síndrome da imunodeficiência adquirida multifalhadados às teraplas de primeira e segunda linha

Área Temática:

Pesquisador: SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA

Versão: 2

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

CAAE: 02827112.5.0000.5065

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 44636

Data da 31/07/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto propõe estudo do impacto da utilização dos novos antirretrovirais (ARV) de resgate em crianças e adolescentes com AIDS, acompanhados em serviço de referência, mediante verificação do efeito dos medicamentos sobre a carga viral do HIV e sobre o sistema imunológico dos pacientes. O estudo foi redefinido como retrospectivo, descritivo de uma série de casos de AIDS pediátrico que falharam ao uso de TARV de primeira e segunda linha e necessitaram de TARV de resgate. A coleta de dados será feita nos prontuários dos pacientes. Os pesquisadores solicitaram dispensa de TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estudar o impacto do uso dos novos ARV de Resgate em crianças e adolescentes com AIDS, multifalhadados às TARV iniciais, em acompanhamento no Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória, em Vitória, ES.
Objetivos Secundários: Estudar os pacientes segundo variáveis sócio-epidemiológicas, como sexo, idade, procedência e via de contaminação; estudar a classificação clínico-imunológica dos pacientes no início da TARV e na troca para TARV de resgate; verificar a proporção de pacientes que obteve melhora virológica (redução da carga viral do HIV abaixo do limite de detecção ou redução de um log) com 12, 24 a 36 semanas após início de TARV de resgate; verificar a proporção de pacientes que obteve melhora imunológica (aumento de um terço na contagem de linfócitos T CD4+) com 12, 24 a 36 semanas após início de TARV de resgate.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Foi redefinido que a pesquisa não condiciona riscos específicos e que traz como benefício o conhecimento sobre a resposta terapêutica aos novos ARV de resgate para orientar a prática clínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram efetuadas todas as adequações apontadas pelo CEP, inclusive quanto aos critérios de exclusão e aos desfechos sob investigação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão corretos. A carta de anuência da instituição onde será realizada a pesquisa foi anexada.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado de acordo com o parecer do relator.

VITÓRIA, 26 de Junho de 2012



Assinado por

Paulo Augusto Sessa

ANEXO B - Critérios de definição de caso de AIDS em menores de treze anos de idade

CRITÉRIO CDC ADAPTADO

Evidência laboratorial da infecção pelo HIV em crianças para fins de vigilância epidemiológica
+
Evidência de imunodeficiência: Diagnóstico de pelo menos duas (2) doenças indicativas de AIDS de caráter leve
e/ou
Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de AIDS de caráter moderado ou grave
e/ou
Contagem de linfócitos T CD4+ menor do que o esperado para idade atual

OU

CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO

Menção a AIDS/SIDA (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO)
+
Investigação epidemiológica inconclusiva
ou
Menção a infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO além de doença (s) associada (s) à infecção pelo HIV
+
Investigação epidemiológica inconclusiva

Fonte: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO C - Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em menores de 13 anos

Alteração imunológica	Contagem de LTCD4+		
	<u>Idade</u>		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	≥ 1500 (> 25%)	≥ 1000 (> 25%)	≥ 500 (>25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15 – 24%)	500 – 999 (15 – 24%)	200 – 499 (15 – 24%)
Grave (3)	<750 (<15%)	<500 (<15%)	<200 (<15%)

Fonte: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO D - Categorias clínicas da classificação da infecção pelo HIV em menores de 13 anos

Categoria N - Assintomáticas:

- Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A.

Categoria A - Sinais e/ou sintomas leves:

Presença de 2 ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (>0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B - Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemias (Hemoglobina < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000 / mm³) por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV) antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus *Herpes simplex* (HSV) recorrente (mais que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C - Sinais e/ou sintomas graves. Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo, com exceção de LIP:

- infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporidíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;

- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de déficit do desenvolvimento neuropsicomotor, evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio, e déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças >1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada em perda de peso >10% do peso anterior, ou queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade, ou peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas, e diarreia crônica (duração maior que 30 dias), ou febre por 30 dias ou mais, documentada;
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

Fonte: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO E - Classificação clínico-imunológica da infecção pelo HIV em menores de 13 anos

Alteração Imunológica	N= Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A= Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B= Sinais e/ou sintomas clínicos moderados	C= Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderado (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Fonte: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO F - PORTARIA 243-S, DE 24/08/2009

Os entendimentos acordados entre a Coordenação Estadual de DST/AIDS do estado do Espírito Santo e a Unidade de Assistência e Tratamento do Programa Nacional de DST e AIDS em reunião, em Brasília, no dia 07 de abril; que as especificidades do tratamento dos pacientes vivendo com HIV/AIDS com novos antirretrovirais exigem avaliações rigorosas; que o estado do Espírito Santo conta com profissionais Médicos de Referências em Genotipagem capacitadas e com disponibilidade controle para uso de novos antirretrovirais;

Resolve criar o Subcomitê para Avaliação de Novos Esquemas Antirretrovirais da Câmara Técnica Normativa Estadual em DST/AIDS, composto pelos seguintes profissionais:

LAURO FERREIRA PINTO NETTO – INFECTOLOGISTA MRG – Santa Casa de Misericórdia de Vitória;

CARLOS URBANO GONÇALVES FERREIRA JUNIOR – INFECTOLOGISTA MRG – Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes;

SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA – COORDENADORA ESTADUAL DE DST/AIDS – INFECTOLOGISTA MRG – Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória;

ROSANA COUTINHO DEVENS – FARMACÊUTICA – COORDENADORA DA LOGÍSTICA MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS E DST - SESA/ES

Protocolo 49633

Fonte: Diário Oficial dos Poderes do Estado, 2009.

ANEXO G – Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto "Avaliação do impacto do uso de novas terapias antirretrovirais de resgate em crianças e adolescentes com síndrome da imunodeficiência adquirida multifalhadados às terapias de primeira e segunda linha" têm conhecimento e cumprirão os requisitos da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, e suas complementares. Comprometem-se a manter a privacidade e confidencialidade dos dados que irão manusear, preservando integralmente o anonimato dos pacientes e da equipe de saúde envolvida, e declaram-se cientes de que as informações somente poderão ser utilizadas para o projeto ao qual se vinculam.

Vitória-ES, 24 de abril de 2012.

1. Nome: Dra. Sandra Fagundes Moreira da Silva

Qualificação: Professora Assistente de DIP / EMESCAM

Assinatura: Sandra F.M. da Silva

2. Nome: Acadêmica Débora Martins Ferreira

Qualificação: Acadêmica de 8º Período Medicina / EMESCAM

Assinatura: Débora Martins Ferreira

3. Nome: Acadêmica Fernanda dos Santos Linhares

Qualificação: Acadêmica de 8º Período Medicina / EMESCAM

Assinatura: Fernanda dos Santos Linhares

4. Nome: Acadêmica Marina Moura Lopes Pereira

Qualificação: Acadêmica de 8º Período Medicina / EMESCAM

Assinatura: Marina Moura Lopes Pereira