

23. Soares EA, Santos AF, Sousa TM, Sprinz E, Martinez AM, Silveira J, et al. *Differential drug resistance acquisition in HIV-1 of subtypes B and C*. PLoS ONE. 2007;2:e730.
24. Greco DB, Simao M. *Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives*. Aids. 2007;21 Suppl 4:S37-45.

Correspondência:
Robert W. Shafer
Division of Infectious Diseases
Department of Medicine, Stanford University
94301 - Stanford, CA - EUA
E-mail: rshafer@stanford.edu

HIV drug resistance in HIV-infected children

Resistência aos medicamentos contra o HIV em crianças infectadas pelo vírus

Philippa Easterbrook*

A disseminação global do uso da terapia antirretroviral (ARV) em crianças ainda encontra-se bastante atrasada em relação ao tratamento em adultos, e somente recentemente começaram a surgir dados sobre os resultados do tratamento em locais de recursos limitados. Em consequência disso, enquanto a literatura é rica em padrões de resistência aos medicamentos em adultos que estão recebendo a terapia ARV, há ainda poucos dados no que se refere às crianças.

Almeida et al. relatam, nesta edição do *Jornal de Pediatria*, um estudo retrospectivo sobre a prevalência e os padrões de resistência ARV em 24 crianças virgens de tratamento e 23 crianças previamente tratadas que não responderam ao tratamento entre 2000 e 2004 atendidas na Santa Casa de São Paulo¹. Todas as crianças adquiriram o HIV por transmissão vertical, e a idade média das crianças virgens de tratamento e das crianças experimentadas era de 22 meses e 102 meses, respectivamente. Nas crianças que não responderam à terapia ARV, a duração média de exposição à medicação ARV foi de 60 meses (variação de 3 a 120 meses), e a média de carga viral foi de 5,04 log₁₀ cópias/mL. A distribuição global dos subtipos entre os dois grupos de crianças foi de 78,3% para o subtipo B, 13% para o subtipo F, 4,4% para os mosaicos BF e 4,3% para o subtipo C, o que reflete a diversidade da epidemiologia molecular do HIV-1 no Brasil, com uma prevalência baixa, mas crescente, da infecção do subtipo C na região Sul do país².

Esses achados não são surpreendentes. Houve ausência de mutações de resistência entre as crianças virgens de tratamento infectadas verticalmente. Contudo, as crianças experimentadas apresentaram grande resistência ao

medicamento. A ausência de resistência primária reflete basicamente o fato de que nenhuma das mães havia recebido tratamento ARV antes do parto e que somente duas crianças receberam zidovudina nas primeiras 6 semanas de vida. Esses achados também ressaltam o persistente problema da insuficiente adesão ao teste de HIV entre gestantes, o que possibilitaria o acesso a uma eficiente prevenção da transmissão mãe-filho.

Entre as crianças experimentadas que não responderam à terapia, houve uma presença quase que universal de mutações de resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), particularmente T215Y/F, M184V/I e D67N, M41L e K219Q/E, refletindo a exposição disseminada à zidovudina e à lamivudina. Em geral, 60,8% das crianças também apresentaram mutações de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN) (K103N 39,1%) e ao Y181C (17,4%), mas essas mutações estavam presentes em todas as 12 crianças que não responderam ao tratamento com ITRNN. Os inibidores de protease (IP) mais comumente usados foram os não potenciados (ritonavir e nelfinavir), e mutações de resistência primária aos IP foram observadas em 47,8%, particularmente V82A, M46I e L90M. Esses achados estão de acordo com relatos anteriores de outras coortes pediátricas do Brasil³⁻⁵.

Uma das dificuldades em interpretar e generalizar tais achados é a existência de informações limitadas sobre a duração da falha do tratamento. Embora os autores afirmem que a média de duração da terapia ARV nas crianças que não responderam ao tratamento tenha sido de 60 meses, sendo falha

Veja artigo relacionado na página 104

* Professor, HIV Medicine, Kings College, London, Reino Unido.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

Como citar este artigo: Easterbrook P. HIV drug resistance in HIV-infected children. *J Pediatr* (Rio J). 2009;85(2):94-96.

doi:10.2223/JPED.1895

definida como uma redução da carga viral de menos de 1 log após 12 semanas de terapia antirretroviral altamente ativa (*highly active antiretroviral treatment*, HAART) ou como um aumento de mais de 0,5 log, não fica claro por quanto tempo as crianças não estavam respondendo ao tratamento quando o teste de resistência foi realizado.

A diferença mais surpreendente entre os padrões de resistência em adultos que não responderam ao tratamento de primeira linha em locais de recursos limitados em comparação com ambientes ricos em recursos é a resistência muito mais forte à troca de tratamento. Isso resulta da falta de monitoramento rotineiro da carga viral e do uso de critérios clínicos e imunológicos para determinar a falha do tratamento, de forma que os pacientes geralmente apresentam falha virológica prolongada no momento do teste de resistência. Em uma publicação recente de meta-análise de dados de ensaios clínicos e de coorte de pacientes que não responderam à terapia de primeira linha com dois ITRN e um ITRNN, a prevalência de resistência foi substancialmente mais alta nos locais de recursos limitados (resistência ao ITRNN: 91,1%, M184V: 69%, quaisquer mutações dos análogos da timidina - TAM: 11,2%) em comparação com os ambientes ricos em recursos (resistência ao ITRNN: 57,3%, M184V: 37,2%, quaisquer TAM: 1%)⁶. O acesso mais fácil ao monitoramento rotineiro de carga viral no Brasil deveria se refletir em um perfil de resistência mais comparável àquele observado na Europa e na América do Norte. Contudo, a limitada disponibilidade de várias opções de tratamento de segunda e terceira linhas até mesmo no Brasil significa que as crianças podem permanecer em um regime de tratamento apesar de a falha virológica persistente ter sido demonstrada.

Há também algumas questões referentes à possibilidade de generalização dos achados desse estudo. O estudo foi realizado há mais de 5 anos, quando a disseminação do uso da terapia ARV no âmbito pediátrico no Brasil estava em um estágio inicial, os IP não potencializados (ritonavir e nelfinavir) eram comumente usados e as trocas de tratamento para casos de falha no regime tendiam a ser adiadas. Acredito que o nível de resistência na falha do tratamento de primeira linha esteja mais baixo atualmente.

Quais são as implicações desses achados? Os altos níveis de resistência observados nas crianças que não respondem à terapia de primeira linha são preocupantes devido às restritas opções de tratamento futuro para essa faixa etária e por causa da necessidade de terapia ARV mais prolongada do que nos adultos. Há uma necessidade urgente de se explorar estratégias que previnam e minimizem o impacto desse alto nível de resistência através do uso de monitoramento mais frequente da carga viral para a identificação precoce da falha e para determinar regimes de segunda linha para os quais a resistência de primeira linha não seja um problema, por exemplo, monoterapia de IP potencializado ou IP com um inibidor de integrase. O raltegravir é um potente e seletivo inibidor de integrase de HIV-1 aprovado para uso em adultos e que atinge

boas taxas de supressão virológica naqueles que apresentam grande resistência medicamentosa aos ITRN e ITRNN. Dados preliminares sugerem que o raltegravir é geralmente seguro e bem tolerado em crianças, mas mais avaliações são necessárias no que se refere à falha no tratamento pediátrico.

Esse estudo também reforça a importância de uma padronização aperfeiçoada do relato dos dados de resistência baseados em estudos para que seja possível estabelecer comparações. Um padrão mínimo de relato para pacientes previamente tratados deveria incluir CD4 inicial e carga viral, tipo de regime de primeira e segunda linhas e uso de um IP não potencializado, frequência de monitoramento de carga viral, definição de falha virológica ou de tratamento, porcentagem de pacientes que tiveram falha virológica ou de tratamento e duração da falha virológica e da carga viral no teste de resistência.

O relato de dados genotípicos também precisa ser padronizado. Os autores ressaltam a variabilidade existente entre diferentes estudos em termos de prevalência das mutações à estavudina devido a diferenças nas mutações relatadas. Além de relatar as mutações clinicamente relevantes para cada classe e medicamento, também é útil apresentar o número das TAM e quantas tiveram resistência a todas as três classes.

Pesquisas periódicas para avaliar a prevalência de resistência medicamentosa em crianças virgens de tratamento são importantes, especialmente em cenários onde há um programa ativo de prevenção à transmissão mãe-filho. Para esses estudos, é importante especificar o período de tempo, o uso e o tipo de transmissão mãe-filho na mãe e da terapia ARV no recém-nascido e a idade em que o teste de resistência foi realizado. Tais pesquisas também podem servir para monitorar a epidemiologia molecular local variável e a distribuição dos subtipos de HIV-1 entre as crianças.

Referências

1. Almeida FJ, Berezin EN, Rodrigues R, Sáfydi MA, Arnoni MV, Oliveira C, et al. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-1-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(2):104-9.
2. de Oliveira CM, Almeida FJ, Rodrigues R, Crozatti M, Vazquez CM, Ferrão MS, et al. High frequency of BF mosaic genomes among HIV-infected children from Sao Paulo, Brazil. *Arch Virol*. 2008; 153:1799-806.
3. Machado ES, Lambert JS, Afonso AO, Cunha SM, Oliveira RS, Tanuri A, et al. [Overview of genotypic and clinical profiles of human immunodeficiency virus type-1 infected children in Rio de Janeiro, Brazil](#). *An Acad Bras Cienc*. 2004;76:727-41.
4. Machado DM, Fernandes SC, Succi RC, Freire WS, Pannuti CS, Gouveia AB, et al. [Analysis of HIV-type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy \(HAART\)](#). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005;47:1-5.

5. Simonetti SR, Schatzmayr HG, Simonetti JP. [Human immunodeficiency virus type 1: drug resistance in treated and untreated Brazilian children](#). Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003; 98:831-7.
6. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. [Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials](#). Clin Infect Dis. 2008;47:712-22.

Correspondência:
Philippa Easterbrook
Weston Education Centre
10 Cutcombe Road
SE5 9RJ - London, Reino Unido
E-mail: philippa.easterbrook@kcl.ac.uk