



Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

**EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM HIV/AIDS APÓS FALHA TERAPÊUTICA  
ORIENTADA PELA GENOTIPAGEM**

**Giovana Teixeira Fernandes**

**Rio de Janeiro**

**2017**



Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

**EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM HIV/AIDS APÓS FALHA TERAPÊUTICA  
ORIENTADA PELA GENOTIPAGEM**

**Giovana Teixeira Fernandes**

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador - Prof. Dr. Saint Clair Gomes Junior

Coorientadora – Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Ana Cláudia Mamede Wiering de Barros

**Rio de Janeiro**

**2017**

### CIP - Catalogação na Publicação

Fernandes, Giovana Teixeira .

EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIV/AIDS APÓS FALHA TERAPÊUTICA ORIENTADA PELA GENOTIPAGEM / Giovana Teixeira Fernandes. - Rio de Janeiro, 2017.  
76 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2017.

Orientador: Saint Clair Gomes Junior .

Co-orientadora: Ana Cláudia Mamede Wiering de Barros.

Inclui Bibliografias.

1. Falha de Tratamento. 2. Técnicas de genotipagem. 3. Adesão à medicação. 4. HIV. 5. Crianças. I. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, professor Saint Clair Gomes Junior, pela infinita disponibilidade, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado, por ouvir e esclarecer minhas dúvidas diversas vezes, e por todos os ensinamentos que tornaram suaves as mais difíceis tarefas.

À minha coorientadora, professora Ana Cláudia Mamede Wiering de Barros, por seu apoio e amizade, além da dedicação e competência. Você foi minha referência profissional e pessoal durante esses anos, obrigada por estar ao meu lado e acreditar tanto em mim!

Às professoras Claudete Araújo Cardoso e Sheila Moura Pone, pela delicadeza e especial atenção nas revisões e sugestões, fatores fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Aos professores Marcos Vinicius da Silva Pone e Sibelle Nogueira Buonora, por destinarem parte do seu tempo precioso para participarem deste momento.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>Aids</b>	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
<b>ARV</b>	antirretroviral
<b>AZT</b>	zidovudina
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CV</b>	carga viral
<b>DHHS</b>	Department of Health and Human Services, United States
<b>DIPe</b>	Doenças Infecciosas em Pediatria
<b>DNA</b>	deoxyribonucleic acid, ácido desoxirribonucleico
<b>DST</b>	doenças sexualmente transmissíveis
<b>Fiocruz</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>HAART</b>	highly active antiretroviral therapy
<b>HIV</b>	vírus da Imunodeficiência Humana
<b>IFF</b>	Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>IP</b>	inibidores de protease
<b>ISRS</b>	inibidores da recaptção de serotonina
<b>ITRN</b>	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
<b>ITRNN</b>	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
<b>CD4</b>	linfócitos T CD4+
<b>MS</b>	Ministério da Saúde do Brasil
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Panamericana de Saúde

<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PVHA</b>	peessoas vivendo com HIV/aids
<b>RENAGENO</b>	Rede Nacional de Genotipagem - Ministério da Saúde, Brasil
<b>RNA</b>	ribonucleic acid, ácido ribonucleico
<b>TARV</b>	terapia antirretroviral
<b>UNAIDS</b>	Joint United Nations Program on HIV/aids

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a evolução clínica, laboratorial e a adesão após troca do esquema de resgate, baseado na genotipagem, em crianças e adolescentes com HIV/aids com falha terapêutica.

**Métodos:** Estudo de coorte com análise de 45 prontuários em um ano de seguimento. Os pacientes foram divididos em grupos com apenas um fármaco ativo (grupo 1) e dois ou mais fármacos ativos no resultado da genotipagem (grupo 2). A falha terapêutica foi avaliada sob os critérios virológicos, imunológicos e clínicos. Também foi avaliada a adesão ao tratamento.

**Resultados:** O grupo 2 apresentou 57,5% dos pacientes com carga viral indetectável e o grupo 1 41,6%. Após três meses de tratamento 53% dos pacientes do grupo 2 apresentou contagem CD4 adequada ( $p=0,031$ ). O adoecimento em ambos os grupos caiu cerca de 50% ao final de um ano de seguimento. O grupo 2 apresentou crescimento adequado aos três meses de seguimento ( $p=0,004$ ) e aos seis meses ( $p=0,012$ ). Observou-se melhora na adesão após um ano com o esquema de resgate para ambos os grupos.

**Conclusões:** O grupo de duas ou mais drogas ativas pareceu apresentar melhor resposta clínica e laboratorial. O grupo com uma droga ativa apresentou uma redução na taxa de adoecimento. Importante identificar falhas terapêuticas, utilizar o teste de genotipagem na escolha do esquema de resgate, e que o mesmo contenha pelo menos duas drogas ativas, e estimular a adesão de forma prioritária entre as crianças e adolescentes com HIV/aids, para que eles tenham uma melhor qualidade de vida.

## PALAVRAS CHAVES

Falha de Tratamento, Técnicas de genotipagem, Adesão à medicação, HIV, Crianças.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the clinical, laboratorial and adherence evolution after the exchange of the rescue scheme, based on genotyping, in children and adolescents with HIV/ AIDS with therapeutic failure.

**Methods:** Cohort study with analysis of 45 medical records in one year. Patients were divided into groups with only one active drug (group 1) and two or more active drugs in the genotyping result (group 2). The therapeutic failure was evaluated under virological, immunological and clinical criteria. Adherence to treatment was also evaluated.

**Results:** Group 2 presented 57.5% of its patients with an undetectable viral load whilst group 1 41.6%. After three months of treatment, 53% of the patients in group 2 had an adequate CD4 count ( $p=0.031$ ). The illness in both groups fell approximately 50% at the end of a follow-up year. Group 2 presented adequate growth at three months of follow-up ( $p=0.004$ ) and at six months ( $p=0.012$ ). There was an improvement in adherence after one year with the rescue scheme for both groups.

**Conclusions:** The group of two or more active drugs seemed to present better clinical and laboratory response. The group with one active drug presented a reduction in the rate of illness. It is important to identify therapeutic failures, to use the genotyping test in the choice of rescue plan, and to contain at least two active drugs, and to encourage priority adherence among children and adolescents with HIV/AIDS, so that they have a better quality of life.

## KEYWORDS

Treatment Failure, Genotyping Techniques, Medication adherence, HIV, Child



## Sumário

1	CAPÍTULO 1 .....	9
1.1	Introdução.....	9
1.2	Referencial Teórico.....	14
1.2.1	Criança e adolescente com HIV/aids .....	14
1.2.2	Tratamento antirretroviral .....	14
1.2.3	Falha terapêutica.....	199
1.2.4	Teste de resistência viral.....	221
1.2.5	Adesão ao tratamento.....	27
1.3	Método.....	30
1.3.1	Desenho do estudo .....	30
1.3.2	Local do estudo .....	30
1.3.3	Critérios de inclusão.....	31
1.3.4	Critérios de exclusão .....	31
1.3.5	Metodologia de análise dos dados .....	32
1.3.6	Análise estatística .....	34
1.3.7	Aspectos éticos .....	35
1.4	Referências .....	36
2	CAPÍTULO 2 .....	41
2.1	Artigo.....	41
3	CAPÍTULO 3.....	57
3.1	Conclusão.....	57
4	APÊNDICE.....	58
4.1	Ficha para coleta de dados.....	58
5	ANEXOS .....	61
5.1	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	61
5.2	Instruções aos autores - Jornal de Pediatria .....	64

## **1 CAPÍTULO 1**

### **1.1 Introdução**

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em crianças se apresenta como um importante problema de saúde pública, visto que a principal fonte de transmissão é materno-infantil, ocorrendo durante a gestação, o parto ou aleitamento. No Brasil, a taxa de transmissão vertical está em torno de 2,4 por 1.000 nascidos vivos, com importantes variações regionais e estima-se que esta seja responsável pela infecção de 99,6% dos menores de 13 anos<sup>1</sup>.

O tratamento de todas as gestantes infectadas pelo HIV e a profilaxia para os recém-nascidos expostos ao HIV contribui para a redução destes índices. No entanto, verifica-se uma estabilização em torno de 500 casos de aids/ano nas crianças menores de cinco anos de idade, no Brasil<sup>2</sup>.

A interação entre a fisiopatologia da infecção pelo HIV e os efeitos adversos dos medicamentos antirretrovirais, que agem no organismo em desenvolvimento desde idades precoces, tem sido associada a uma variedade de distúrbios orgânicos e mentais<sup>3</sup>.

O tratamento antirretroviral de alta potência permitiu o controle da replicação do HIV, a redução da morbimortalidade associada à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (aids) e também, a melhora na qualidade de vida destes pacientes<sup>1,4</sup>.

Com o aumento da sobrevivência das crianças e adolescentes infectados e visando uma melhor qualidade de vida para esta população, cresce a

preocupação com as reações adversas aos antirretrovirais a longo prazo, assim como o desenvolvimento de resistência aos medicamentos disponíveis para esta faixa etária<sup>5</sup>.

O sucesso da terapia antirretroviral (TARV) pós-falha terapêutica em pacientes pediátricos depende de uma série de fatores relacionados ao sistema de saúde (acesso contínuo ao tratamento e aos serviços de saúde), às características intrínsecas do paciente (carga viral, estado imunológico etc.), além de fatores comportamentais do indivíduo e seus familiares, como a adesão ao tratamento<sup>6,7</sup>.

Dados da UNAIDS de 2010 mostram que nos países da América do Sul e Caribe, a porcentagem de adultos infectados pelo HIV fazendo uso de TARV de segunda linha é de 28%, enquanto 3% encontra-se em uso de esquema de terceira linha. Não há descrição dos dados em relação às crianças em falha terapêutica, mesmo a nível internacional<sup>8</sup>.

A vigilância da prevalência das mutações de resistência do HIV é fundamental no contexto de saúde pública, pela perspectiva da transmissão de cepas resistentes, e para se avaliar a proporção de pacientes que necessitam de novos fármacos<sup>9</sup>. O teste de genotipagem foi desenvolvido com o objetivo de mapear as mutações genéticas virais associadas à redução de sensibilidade a um ou mais antirretrovirais<sup>10</sup>.

O monitoramento clínico das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) é, atualmente, uma das mais importantes ferramentas para o acompanhamento dos avanços e esforços necessários para a melhoria da atenção para estes

pacientes<sup>11</sup>. Nesse contexto, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) estipulou três metas para o monitoramento de etapas fundamentais na denominada “Cascata de Cuidados Contínuos”. Tais metas, reconhecidas pela UNAIDS em 2014, ficaram conhecidas como metas 90-90-90, nas quais os países devem atingir, até o ano de 2020: 90% das PVHA diagnosticadas; 90% das PVHA diagnosticadas em terapia antirretroviral; e 90% das PVHA em TARV com supressão viral<sup>1</sup>.

Estima-se que ao fim de 2014, aproximadamente 781 mil indivíduos vivam com HIV/aids no Brasil. Dessas, 83% (649 mil) haviam sido diagnosticadas. Mais da metade (52%) das PVHA estavam em TARV (405 mil), sendo que apenas 46% (356 mil) delas apresentavam supressão viral pelo menos seis meses após o início do medicamento. Considerando-se apenas PVHA em TARV, a proporção de supressão viral atinge aproximadamente 88%, dados estes referentes à população adulta. Estima-se que os números sejam ainda menos expressivos quando aplicados à população pediátrica<sup>1</sup>.

O progresso em relação às metas 90-90-90 no Brasil vem sendo monitorado periodicamente, o que é indispensável para se conhecerem os esforços necessários a fim de maximizar os efeitos das intervenções e nortear as ações para conter o avanço da epidemia de HIV/aids<sup>12</sup>.

Os objetivos do milênio estabelecem entre suas metas a redução das taxas de morbimortalidade das crianças e adolescentes e o combate ao HIV/aids e outras doenças. Os últimos indicadores demonstram que o Brasil conseguiu alcançar os objetivos para mortalidade, porém se observa que ainda

há um longo caminho quando se analisam os dados de morbidade e combate às doenças infecciosas como o HIV/aids, sobretudo na faixa pediátrica.

Como infectologista pediátrica acompanho diariamente crianças e adolescentes infectados pelo HIV nos atendimentos ambulatoriais e durante as internações hospitalares. A sobrevida e o prognóstico desses pacientes melhoraram muito nas últimas décadas, principalmente após a introdução da TARV, com diagnóstico e tratamento precoce, mantendo um melhor estado imunológico e evitando as infecções oportunistas que levavam ao óbito.

No serviço de Infectologia Pediátrica do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, as crianças e os adolescentes são acompanhados desde o diagnóstico da infecção pelo vírus, com consultas multidisciplinares e exames complementares regulares. Esta perspectiva de seguimento até a idade adulta possui como característica o longo tempo de acompanhamento e o registro detalhado das informações clínicas. Além disso, o teste de genotipagem se encontra disponível na população pediátrica e é utilizado previamente às trocas de medicações desde 2005, formando-se assim, um grupo significativo de crianças e adolescentes que tiveram seus esquemas terapêuticos de resgate baseados nos resultados dos testes de resistência viral. Isto viabilizou a comparação em relação à evolução clínica e laboratorial após a troca de medicamentos antirretrovirais naqueles que receberam dois ou mais fármacos ativos, com aqueles que o teste de genotipagem evidenciou apenas um fármaco ativo.

O objetivo principal deste trabalho foi analisar a evolução clínica, laboratorial e de adesão ao tratamento após a troca do esquema antirretroviral baseado na genotipagem, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/aids com falha terapêutica.

Foi elaborado um artigo com os resultados mais relevantes da pesquisa. Este artigo foi submetido à revista *Jornal de Pediatria* em março de 2017.

## **1.2 Referencial teórico**

### **1.2.1 Criança e adolescente com HIV/aids**

Após três décadas dos primeiros relatos de aids em crianças<sup>13</sup>, observa-se mudanças no perfil dos pacientes acometidos<sup>2,13</sup>. A infecção passou a ser considerada uma doença crônica e controlável<sup>14</sup>.

O tratamento da população pediátrica enfrenta desafios peculiares que tornam o acompanhamento destes pacientes ainda mais complexo, quando comparado ao seguimento de adultos com infecção pelo HIV/aids, pois historicamente, as crianças em uso de TARV são menos propensas a atingir uma supressão viral<sup>3</sup>. Muitos dos agentes antirretrovirais aprovados para uso em adultos não podem ser usados na faixa pediátrica, por falta de estudos para aprovação, por serem difíceis de administrar ou por serem mal tolerados entre as crianças. Além disso, a indicação de terapia antirretroviral para todas as crianças menores de 12 meses de idade infectadas pelo HIV prolonga o tempo de exposição aos medicamentos e aumenta o risco de falha em idade precoce com emergência de mutações virais<sup>2,3</sup>.

### **1.2.2 Tratamento antirretroviral**

As diretrizes para o tratamento antirretroviral foram alteradas ao longo do tempo, desde o início da epidemia. Um estudo duplo cego em 1987 demonstrou que o uso da zidovudina (AZT) em monoterapia aumentaria a sobrevida e reduziria a progressão da infecção pelo HIV para a aids. A partir deste momento, o AZT foi aprovado como primeiro antirretroviral para o tratamento da aids<sup>15</sup>. Estudos clínicos posteriores com terapia dupla de ITRN evidenciaram não só um aumento significativo da sobrevida dos pacientes,

como também uma melhora clínica evidente<sup>16,17</sup>. Em meados da década de 1990 a terapia combinada com um inibidor da protease (IP) e dois ITRN mostrou ser superior à terapia dupla<sup>18</sup>. A combinação de três ou mais fármacos antirretrovirais de alta potência contra o HIV, a partir de 1997, possibilitou alcançar níveis séricos cada vez menores de carga viral, retardando a progressão natural da infecção<sup>19,20</sup>. No final da década de 90 estudos mostraram melhor resposta virológica quando associados dois inibidores da protease, sendo necessariamente um deles usado como booster<sup>21</sup>.

Atualmente encontram-se disponíveis cerca de 15 fármacos para tratamento do HIV/aids em crianças e adolescentes, que atuam sinergicamente nas diversas fases do ciclo viral (figura 1), divididos em diferentes classes: **inibidores de entrada e de fusão**, que impedem a entrada e a fusão do vírus na célula, (etapas 1 e 2); **inibidores da transcriptase reversa** (análogos de nucleosídeo/nucleotídeo e não análogos de nucleosídeo), que atuam na inibição da transcrição do código genético viral de RNA para DNA (etapa 3); **Inibidores da integrase** que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano, inibindo a replicação do vírus, (etapa 4); **inibidores de protease (IP)** que atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV, (etapas 5 a 7)<sup>22</sup>.



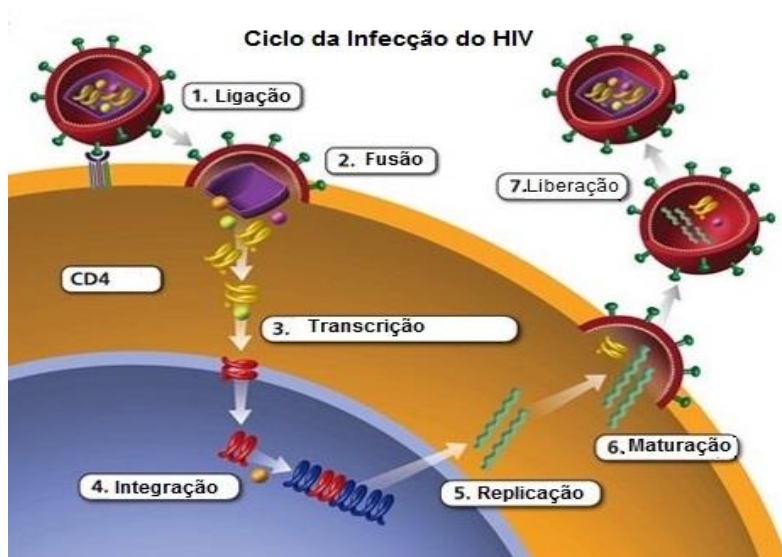


Figura 1: Ciclo da infecção pelo HIV, adaptado de AIDSinfo<sup>23</sup>

A pesquisa de medicamentos antirretrovirais em pediatria é limitada por características éticas, culturais, sociais e econômicas<sup>24</sup>. Em consequência, a quantidade e qualidade dos estudos disponíveis são significativamente menores em comparação aos adultos, restringindo as opções terapêuticas para esta população<sup>2</sup>.

O objetivo da TARV é suprimir a replicação do HIV a um nível abaixo do qual as mutações de resistência não consigam emergir<sup>22</sup>. A pressão seletiva criada pelo antirretroviral seleciona cepas virais variantes que, por acúmulo de mutações, apresentam melhor *fitness* (maior capacidade replicativa em um dado meio) e são capazes de se replicar sob a pressão de um antirretroviral específico, passando então, a predominar no meio, determinando a falha terapêutica<sup>25</sup>.

Apesar da aids ser abordada atualmente como uma doença crônica, passível de controle, a emergência de mutações de resistência aos antirretrovirais apresenta-se como séria ameaça ao sucesso terapêutico, principalmente em relação aos avanços obtidos com a TARV<sup>6</sup>. Tal emergência de mutações de resistência aos antirretrovirais está relacionada principalmente com a dificuldade de adesão ao tratamento prolongado com múltiplos medicamentos e com a capacidade elevada de mutação do vírus HIV<sup>26</sup>. Os benefícios dos medicamentos antirretrovirais ficam limitados pela baixa adesão, que muitas vezes leva ao fracasso do tratamento, ao desenvolvimento de cepas virais mais resistentes, à progressão para a aids, a taxas de hospitalização elevadas, ao prolongamento das internações e ao aumento da mortalidade<sup>27</sup>.

O paciente que apresenta resposta incompleta aos antirretrovirais deve ser avaliado individualmente para determinar a causa da falha e o manejo subsequente. Deve-se primeiramente fazer uma avaliação cuidadosa para entender a etiologia da falha e determinar a intervenção mais adequada. Esta avaliação deve incluir a pesquisa criteriosa da adesão, da intolerância medicamentosa, da farmacocinética e da resistência viral<sup>2</sup>.

A potência do fármaco e a susceptibilidade viral são os fatores mais importantes ao escolher um novo regime antirretroviral. Em geral, os pacientes que recebem pelo menos três fármacos ativos, apresentam uma resposta virológica melhor e mais sustentada do que aqueles que têm o novo esquema antirretroviral composto por menos fármacos ativos. O novo esquema escolhido deve incluir pelo menos dois, mas de preferência três medicamentos

antirretrovirais ativos com avaliação prévia da atividade pela genotipagem<sup>2,5</sup>. Fármacos ativos são antirretrovirais que, com base nos resultados dos testes de resistência e a história de tratamento, espera-se que tenham atividade antiviral equivalente à observada quando não há resistência aos fármacos específicos. Trata-se do medicamento ao qual o vírus HIV é sensível, não apresentando mutações suficientes que levem à resistência ao tratamento. Antirretrovirais com atividade parcial são aqueles que reduzem a carga viral, mas em menor extensão do que quando não existe qualquer resistência ao medicamento subjacente<sup>22</sup>. A atividade de um determinado medicamento deve ser definida de forma única para cada paciente. Geralmente não é recomendada a adição de um único agente antirretroviral ativo em um regime em falha porque pode arriscar o desenvolvimento de resistência a todos os fármacos do esquema. Usar um fármaco que o paciente nunca usou anteriormente não garante que o medicamento será totalmente ativo, pois existe um potencial para resistência cruzada, especialmente entre os medicamentos da mesma classe. Além disso, mutações de resistência arquivadas não são detectadas se o teste for realizado quando o paciente não está recebendo o fármaco em questão. Portanto, a história pregressa do tratamento e os resultados anteriores e atuais dos testes de resistência aos fármacos devem ser considerados quando se escolhe um novo esquema terapêutico<sup>2,22</sup>.

Estudos retrospectivos mostraram que a presença de mutações virais é um dos fatores determinantes dos desfechos clínicos, juntamente com a história terapêutica, o grau de imunodeficiência e a carga viral na época da troca do esquema<sup>28,29</sup>.

Em um estudo recente demonstrou-se que a supressão viral eficaz é novamente atingida após a mudança para antirretrovirais de segunda linha em pacientes com tratamento prolongado<sup>29</sup>. No entanto, a exposição de um paciente a novos fármacos tem o risco adicional do paciente não tolerá-los, do surgimento de resistência a estes novos agentes, conferindo resistência cruzada, e a falta de opções terapêuticas futuras<sup>30</sup>.

Quando não é possível encontrar um esquema antirretroviral viável para um paciente com HIV resistente a múltiplos fármacos, deve-se considerar encaminhá-lo para ensaios clínicos de medicamentos em estudo<sup>5</sup>.

### **1.2.3 Falha terapêutica**

A falha de um esquema antirretroviral é definida como a ocorrência de deterioração clínica ou, mais precocemente, por piora dos parâmetros virológicos e imunológicos. Em geral, a falha virológica ocorre mais precocemente, seguida da falha imunológica e, finalmente, da falha clínica<sup>2</sup>.

Conceitua-se falha virológica a não obtenção da supressão viral (carga viral <50 cópias/mL), após resgate terapêutico<sup>2,5</sup>. A falha virológica pode ocorrer por vários motivos. Dados de estudos de coorte sugerem que a adesão subótima e a intolerância/toxicidade aos medicamentos são responsáveis por 28 a 40% dos pacientes com falha virológica<sup>22</sup>.

Quando ocorre falha virológica deve ser feita uma avaliação terapêutica completa. Se após revisão das possíveis causas, a falha virológica persiste, o teste de resistência viral deve ser realizado, e o esquema de tratamento deve ser alterado o mais breve possível para evitar um acúmulo progressivo de

mutações de resistência. Além disso, vários estudos têm mostrado que as respostas virológicas para novos regimes são maiores em indivíduos com carga viral mais baixa e/ou maiores contagens de células CD4 no momento da troca<sup>31,32,33,34</sup>.

A falha imunológica é definida como uma resposta imunológica incompleta à terapia antirretroviral de resgate ou uma deterioração imunológica durante esta terapia. Resposta imunológica incompleta ocorre quando não se consegue um aumento de 5% do percentual de células CD4 basal em pacientes menores de cinco anos de idade com imunossupressão grave ou um aumento de 50 células/mm<sup>3</sup> nos maiores de cinco anos com imunossupressão grave após 12 meses de tratamento. Considera-se deterioração imunológica a ocorrência de uma queda persistente de 5% na contagem de células CD4 em crianças de qualquer faixa etária e/ou uma redução do número absoluto basal de células CD4 em crianças maiores de cinco anos de idade<sup>2</sup>.

Caracteriza-se como falha clínica a ocorrência de novas infecções oportunistas e/ou outra evidência clínica de progressão da doença após a instituição do tratamento de resgate. A falha clínica representa a categoria mais urgente e mais preocupante de falha terapêutica e necessita de uma avaliação imediata. A falha no crescimento é um evento clínico significativo, e forte indício de falha terapêutica<sup>2,5</sup>.

Após falha terapêutica, a escolha de um novo regime antirretroviral deve ser baseada na história prévia de tratamento e no resultado do teste de resistência viral. Testes de genotipagem foram desenvolvidos para mapeamento das mutações genéticas virais associadas à redução da

sensibilidade a um ou mais antirretroviral. O número de mutações necessárias para que o vírus seja resistente a um determinado fármaco constitui a barreira genética. Esta é variável de acordo com cada classe de antirretroviral. Uma mesma mutação pode diminuir a eficácia de múltiplas drogas na mesma classe (resistência cruzada), inviabilizando toda a classe para o tratamento da infecção pelo HIV<sup>35</sup>.

#### **1.2.4 Teste de resistência viral**

Sempre que for confirmada a falha virológica deve-se realizar o teste de resistência aos medicamentos antirretrovirais para pacientes em que a última carga viral foi maior ou igual a 1.000 cópias/mL, a fim de orientar a escolha do próximo esquema antirretroviral, conforme mostra o algoritmo da figura 2<sup>2,22</sup>. O teste de resistência deve ser realizado enquanto o paciente está em uso do esquema antirretroviral vigente, mesmo que o mesmo esteja falhado, ou dentro de quatro semanas da interrupção do tratamento, para que as mutações sejam mantidas pela pressão das drogas. Caso contrário, as mutações não poderão ser observadas<sup>36</sup>.

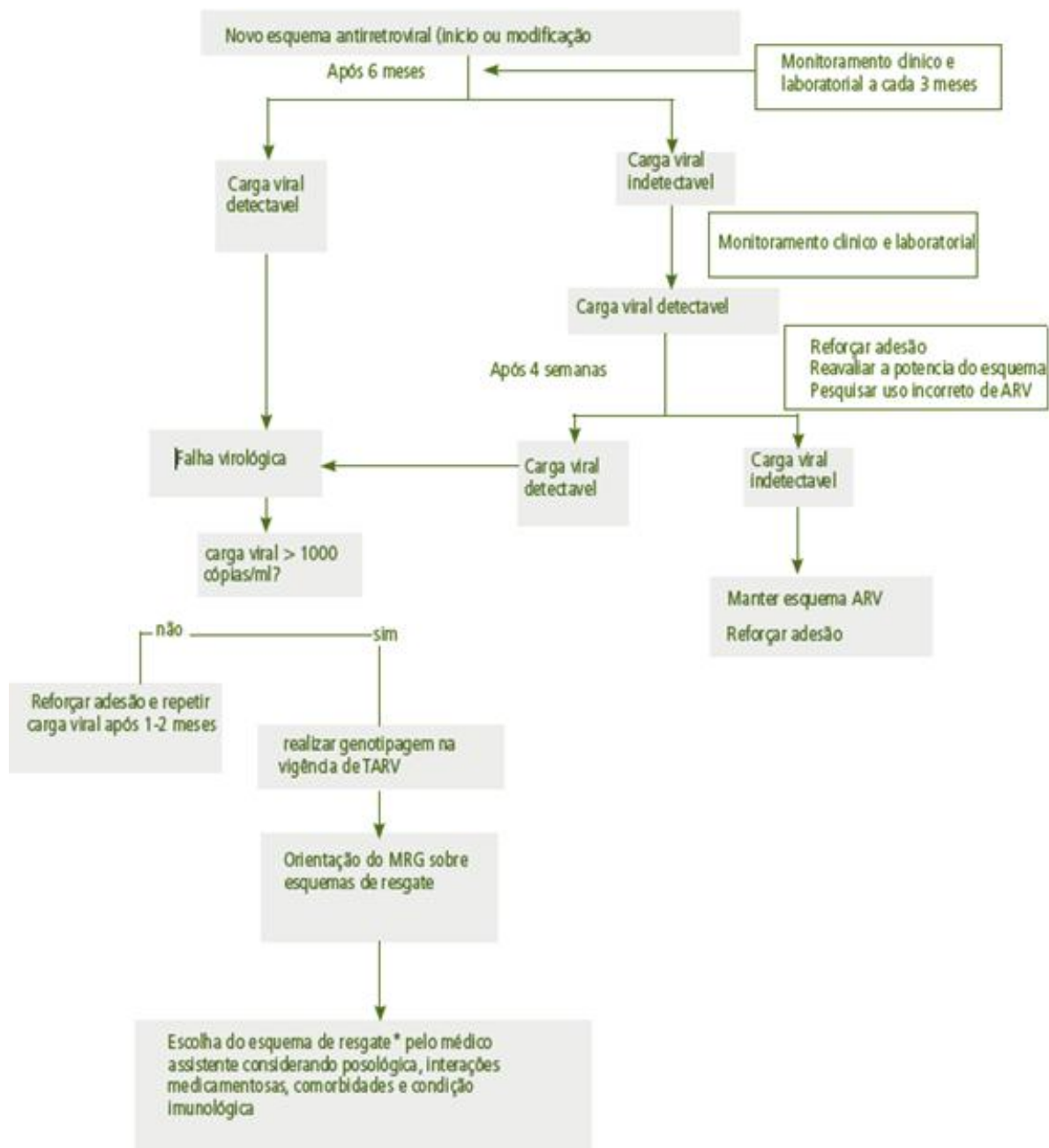


Figura 2: Algoritmo de recomendações para manejo da falha terapêutica – MS, 2014<sup>2</sup>

Em 2002 o governo brasileiro estruturou a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) para avaliar o perfil de resistência do HIV aos antirretrovirais, otimizar estratégias terapêuticas de resgate e possibilitar a monitorização da variabilidade genética do HIV no país<sup>10</sup>. Existem duas formas

de se testar a resistência viral: fenotipagem e genotipagem. A resistência fenotípica se refere à capacidade replicativa do vírus em um meio de cultura na presença de antirretrovirais em diferentes concentrações. O teste de genotipagem detecta as mutações que conferem a resistência fenotípica. As mutações são geralmente pontuais e modificam a estrutura das enzimas virais, diminuindo a eficácia dos medicamentos antirretrovirais<sup>37</sup>. No Brasil, dentre os testes de resistência existentes, faz-se o teste de genotipagem<sup>2</sup>.

Os testes atuais são pouco sensíveis à presença de espécies minoritárias. Variantes resistentes não são detectadas até constituírem 20% da população de subespécies. A genotipagem tem a vantagem de ser mais rápida, fácil e mais econômica em relação à fenotipagem<sup>10</sup>. A genotipagem é recomendada pelo Painel de Terapia Antiviral e Manejo de crianças infectadas pelo HIV do *U.S. Department of Health and Human Services* (DHHS) e pelo Ministério da Saúde nos casos de falha terapêutica, enquanto o paciente ainda está em uso do fármaco ou até quatro semanas de descontinuidade da mesma, assim como antes do início do primeiro esquema antirretroviral. A RENAGENO indica a genotipagem para os pacientes em falha terapêutica confirmada, que estejam em uso de terapia antirretroviral, com adequada adesão ao tratamento<sup>2,5</sup>.

Resultados dos testes de genotipagem são interpretados através de julgamentos individuais, consultando listas de mutações ou banco de dados computadorizados através de regras que classificam o vírus como “susceptível”, “baixo grau de resistência”, “resistência intermediária” e “alto grau de resistência”<sup>35,38</sup>. O valor preditivo negativo do teste de genotipagem é baixo.



O fato de não encontrar mutações específicas a um determinado antirretroviral, não significa que este será um fármaco ativo. Isto porque, na ausência de pressão seletiva dos fármacos que o paciente utilizou em esquemas anteriores, algumas mutações ficam arquivadas em populações virais minoritárias que não são detectadas no exame atual. Já o valor preditivo positivo é alto, ou seja, quando a resistência é identificada, significa que o antirretroviral não vai funcionar<sup>39</sup>.

Na avaliação do resultado do teste de genotipagem para tomada de decisões clínicas sobre a terapia antirretroviral, deve-se considerar que cepas resistentes podem estar presentes em níveis inferiores ao limite de detecção do teste, se o paciente não estiver usando o medicamento em questão. Deve-se também observar se a presença ou não de um padrão de mutações é consistente com o histórico de tratamento do paciente, se a falha virológica do primeiro esquema de tratamento envolve, tipicamente, resistência a somente uma ou duas das drogas<sup>40</sup>. Com a interrupção do tratamento, ocorre ausência de pressão das drogas, levando a alterações na população do HIV no plasma, com o desaparecimento de cepas resistentes e o ressurgimento dos vírus susceptíveis. A genotipagem deve ser realizada sob pressão do fármaco, para otimizar a sensibilidade<sup>38,41</sup>.

A ausência de resistência viral detectável após falha do tratamento pode resultar dos seguintes fatores: presença de populações virais minoritárias resistentes aos medicamentos; intervalo prolongado entre o tempo de interrupção do fármaco antirretroviral e do teste de genotipagem; não adesão aos medicamentos; erro laboratorial; falta de conhecimento atual de certas

associações de mutações com resistência a drogas; ocorrência de mutações relevantes fora das regiões alvo dos testes de rotina; interações medicamentosas que resultam em níveis subterapêuticos dos antirretrovirais; e possivelmente, situações em que os fármacos podem não atingir os níveis ideais em reservatórios celulares ou em tecidos específicos<sup>40</sup>.

Vários estudos prospectivos demonstraram melhoria a curto prazo na supressão da carga viral nos pacientes que realizaram a troca do esquema terapêutico embasado pela genotipagem e com o conselho de especialistas para orientar a escolha da terapia<sup>37,42,43</sup>. Alguns estudos anteriores divergem destes resultados, evidenciando uma transitória redução na carga viral ou nenhum benefício associado com a utilização de testes de resistência e a não detecção viral<sup>44,45,46</sup>. Como demonstrado nos estudos a seguir, realizados em adultos, a genotipagem tem importância fundamental na condução terapêutica após a falha do tratamento.

O VIRADAPT, um estudo de 1997, foi o primeiro a mostrar benefícios do teste de genotipagem do HIV. Desenvolvido na Europa, com análise inicial de 108 pacientes em falha terapêutica, divididos aleatoriamente, 65 deles tiveram seu tratamento guiado pelo teste de genotipagem e 43 pacientes-controle conforme critérios clínicos, sem genotipagem. Os grupos eram semelhantes em relação aos principais parâmetros preditivos de resposta terapêutica (contagem de células CD4, carga viral e número de mutações). O estudo, originalmente planejado para 12 meses, foi interrompido nos primeiros seis meses porque análises preliminares mostraram maior benefício no grupo que utilizou o teste de genotipagem. O percentual de pacientes com carga viral indetectável no

primeiro grupo, ao final de seis meses, foi de aproximadamente 32% contra apenas 14% no grupo controle. Este alcançou o mesmo patamar de sucesso no resgate terapêutico nos seis meses seguintes ao estudo, quando teve acesso aos resultados de genotipagem para o HIV<sup>47</sup>. O mesmo aconteceu no estudo americano GART, com desenho semelhante ao VIRADAPT<sup>48</sup>.

O estudo ARGENTA, realizado em 1999, avaliou o uso do teste de genotipagem no resgate terapêutico somado ao impacto da adesão ao tratamento, medida por questionário autoaplicável. Após seis meses não houve diferença em relação à proporção de pacientes com carga viral indetectável, embora esta tenha sido estatisticamente significativa nos primeiros três meses, favorável ao uso de genotipagem. Análise multivariada confirmou que a informação do genótipo foi um fator independente preditivo do sucesso virológico. Estas descobertas estão em conformidade, em parte, com os resultados de estudos randomizados anteriores, indicando que o teste de resistência contribui para escolher esquemas de resgate mais eficazes em pacientes que não responderam regimes antirretrovirais anteriores<sup>25</sup>.

O estudo espanhol HAVANA, concluído no ano de 2000, foi o primeiro estudo clínico a mostrar benefícios virológicos quando são acrescentadas orientações de especialistas ao teste de genotipagem para adequar o esquema terapêutico de resgate. O tratamento do grupo submetido ao teste de genotipagem foi melhor, mas o subgrupo sem aconselhamento especializado, obteve o mesmo resultado que o grupo que teve seu novo esquema antirretroviral escolhido sem as informações do teste de genotipagem<sup>42</sup>. Em 2010 Diaz publicou um estudo semelhante, realizado no Brasil. Médicos de

referência no tratamento de pacientes infectados pelo HIV foram convidados a selecionar empiricamente um novo regime para cada paciente. Em seguida eles tiveram acesso ao resultado do teste de genotipagem, e foram novamente solicitados a selecionar um novo regime, com as informações adicionais. Em 79% dos casos, os médicos mudaram sua escolha de antirretroviral, resultando em um aumento no número médio de fármacos ativos de 1,8 para 2,2 (p-valor de 0,003), enquanto o número médio de fármacos/regime permaneceu inalterado<sup>43</sup>. Demonstrou-se então que os testes de resistência não apenas impactam positivamente no resultado virológico, mas também afetam a sobrevivência dos pacientes<sup>49</sup>.

O estudo VIRADAPT mostrou que os gastos no grupo de pacientes submetidos à genotipagem foram semelhantes aos do grupo sem acesso ao teste. Como o grupo que utilizou o teste de genotipagem teve a escolha do esquema antirretroviral direcionada, os custos com as medicações e os cuidados de saúde foram menores<sup>50</sup>.

Na prática clínica, a genotipagem possibilita esquemas de resgate mais efetivos, com trocas de esquemas antirretrovirais direcionadas, otimizando o uso de fármacos ativos e evitando a toxicidade de fármacos inativos<sup>2</sup>.

### **1.2.5 Adesão ao tratamento**

A vigilância da adesão à terapia antirretroviral deve ser uma prioridade nos serviços de referência no acompanhamento de HIV/aids, sendo capaz de identificar pacientes com alto risco de desenvolver falha terapêutica, permitindo intervenções precoces com possibilidade de preservação de esquemas terapêuticos iniciais<sup>51</sup>. De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, a

adesão deve ser entendida como um processo complexo, amplo, dinâmico e multifatorial, determinado por fatores relacionados ao indivíduo, à equipe de saúde e à rede social<sup>2</sup>. A quantificação da adesão ao tratamento antirretroviral é difícil ser realizada com precisão, pois não existe um padrão ouro definido. Existem vários meios para medir a adesão, com diferentes implicações para a pesquisa clínica e para a prática médica. Entre eles podemos citar o autorrelato, verificado por meio de entrevistas estruturadas, registros médicos e de farmácia, contagem e identificação das pílulas e monitorização da resposta terapêutica<sup>7</sup>.

Mesmo quando o vírus está indetectável a replicação ainda ocorre nos chamados 'reservatórios'. Como os medicamentos antirretrovirais são incapazes de erradicar a infecção, o benefício clínico prolongado requer uma supressão sustentada da replicação do HIV. Isto implica que o alto nível de adesão a TARV deve ser ininterrupto para manter a supressão viral. Evidências recentes sugerem que a supressão viral pode se sustentar em limiares de adesão tão baixo quanto 80%, porém, são esperados níveis de adesão mais altos, uma vez que se correlacionam diretamente com uma melhor resposta clínica e imunológica. Ensaios clínicos com indivíduos que fazem uso de TARV mostraram uma supressão da replicação do HIV de 60 a 90%, mas na prática clínica, menos da metade dos pacientes atingiu níveis de carga viral indetectáveis no plasma. Isto ocorre devido a diversos motivos, incluindo a presença de um elevado número de pacientes submetidos a tratamentos considerados subótimos que estavam disponíveis antes dos regimes atuais; a penetração errática em alguns reservatórios virais; e as diferenças individuais no metabolismo da droga ou interações medicamentosas; resultando em

variações na absorção dos antirretrovirais prescritos, que se somam à adesão insuficiente para resultar em multiplicação viral ativa na vigência de TARV<sup>9,25,27</sup>.

Em 2015 foi publicado um estudo a partir da revisão Cochrane que avaliou a eficácia das intervenções para melhorar a adesão à terapia antirretroviral após um acompanhamento de pelo menos seis meses. Dos 49 artigos relevantes quanto à adesão terapêutica relacionada aos antirretrovirais, apenas 10 estudos mostraram melhora tanto na adesão quanto nos resultados clínicos. Estes utilizaram as seguintes intervenções: aconselhamento na adesão; regime de tratamento com dose única, em comparação com duas vezes ao dia, como é o esquema atual preconizado para crianças; mensagem de texto; intervenção cognitivo-comportamental; terapia diretamente observada e visitas domiciliares combinado com ligações telefônicas. Apesar de aproximadamente dois milhões de crianças menores de 15 anos fazerem uso de terapia antirretroviral, poucos estudos abordaram a adesão em crianças e adolescentes<sup>27,51</sup>.

As crianças são dependentes dos adultos em seus cuidados diários, assim, a avaliação da capacidade de adesão a um tratamento complexo requer avaliação dos cuidadores e seus ambientes, bem como a capacidade e a vontade de uma criança de tomar as medicações. A adesão de uma criança aos antirretrovirais é fortemente influenciada pela dinâmica familiar e pelo comprometimento do cuidador<sup>51</sup>.

### **1.3. Método**

#### **1.3.1 Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo de coorte com crianças e adolescentes com infecção pelo HIV/aids que apresentaram falha terapêutica e tiveram o esquema de tratamento antirretroviral modificado, tendo como base o resultado do teste de genotipagem. A coorte foi dividida em dois grupos: 33 (73,3%) pacientes que tiveram dois ou mais fármacos ativos no resultado do teste de genotipagem e 12 (26,7%) pacientes que tiveram apenas um fármaco ativo no resultado do teste de genotipagem.

#### **1.3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado no serviço de Doenças Infecciosas em Pediatria (DIPE) do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) – Fiocruz, fundado em 1988, integrando as especialidades do Departamento de Pediatria e desenvolvendo atividades de assistência, pesquisa e ensino. O serviço de DIPE é composto por uma equipe multidisciplinar, formada por médicos do quadro permanente, assistente social, enfermeira, técnicos em enfermagem, nutricionista, psicóloga, e residentes de medicina. Possui uma enfermaria composta por 11 leitos, sendo quatro destinados ao isolamento de doenças que requeiram esse tipo de conduta, e unidades de atendimento ambulatorial.

O serviço de DIPE presta assistência às mais diferentes patologias de origem infecciosa na população pediátrica, e dentre estas, à infecção pelo HIV/aids. Atualmente, 45 crianças e adolescentes infectados pelo HIV, com idades variando entre um e 18 anos, estão em acompanhamento pela equipe

multidisciplinar. O atendimento clínico se dá de três formas: consultas ambulatoriais (que podem ser mensais ou bimestrais, dependendo do quadro clínico do paciente), realização de exames laboratoriais e uso de medicamentos. Quando necessário, o paciente é internado em nossa enfermaria para tratamento e acompanhamento clínico.

### **1.3.3 Critérios de inclusão**

Foram incluídas no estudo um total de 50 crianças e adolescentes com infecção pelo HIV/aids acompanhados no Serviço de Infectologia Pediátrica do IFF que realizaram o teste de genotipagem no período de 2005 a 2014, como mostra a figura 3. Optou-se pelo limite inferior do ano de 2005 porque foi quando o exame de genotipagem para crianças passou a ser disponibilizado pela rede pública. Os pacientes tinham entre três e 18 anos de idade no início do estudo. Antes de três anos de idade é incomum que a criança apresente falha de um esquema antirretroviral, e o acompanhamento das crianças e adolescentes no IFF é realizado até completarem 18 anos, quando então, são transferidas para outro serviço.

### **1.3.4 Critérios de exclusão**

Dos 50 pacientes selecionados dois foram excluídos por terem realizado a genotipagem para início do tratamento e não por falha terapêutica, dois prontuários não foram encontrados pela Instituição após meses de busca, e um paciente foi transferido para outro serviço dois meses após realizar o teste da genotipagem, não sendo possível completar o acompanhamento pelo período de um ano. Desta forma, tivemos 45 pacientes incluídos neste estudo, conforme mostrado na figura 3.



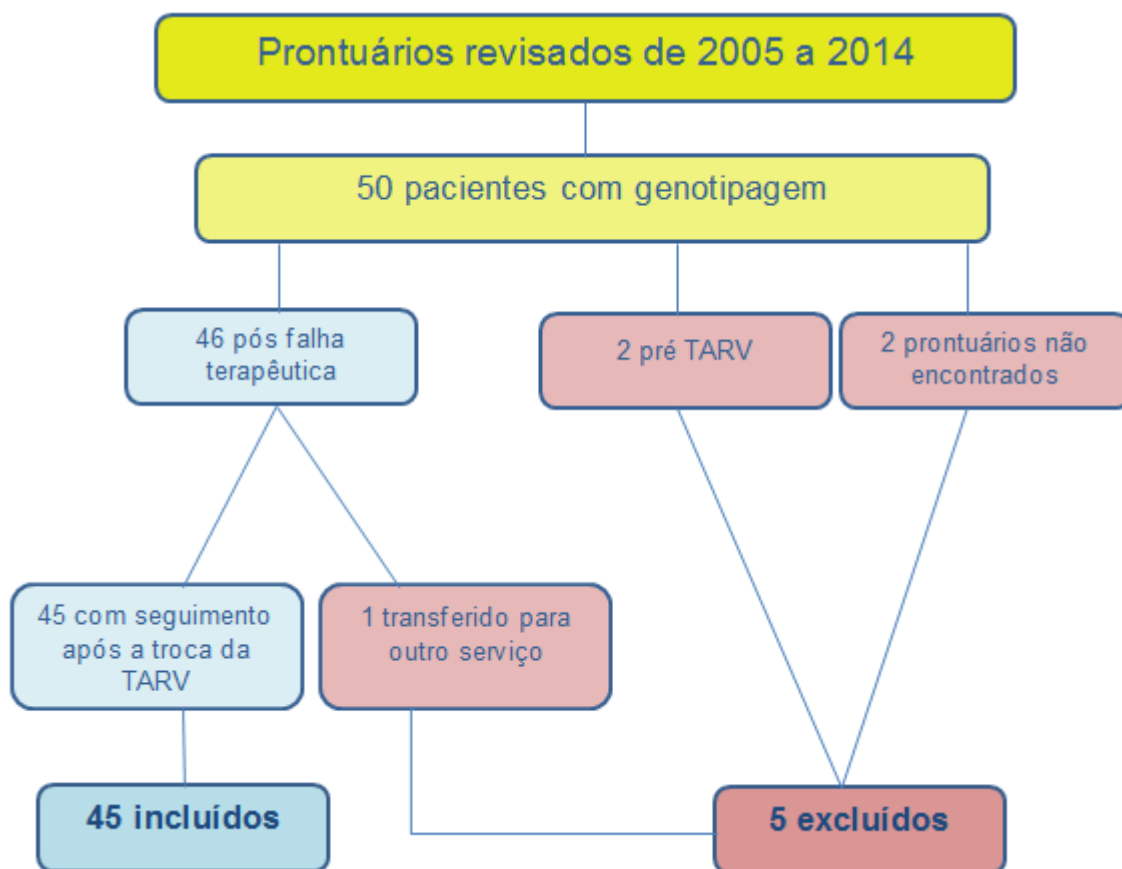


Figura 3: Fluxograma para seleção dos pacientes

### 1.3.5 Metodologia de análise dos dados

A falha terapêutica foi avaliada sob os critérios virológicos, imunológicos e clínicos.

A resposta virológica foi avaliada pelo exame de PCR-RNA (carga viral) nas amostras de sangue. A resposta imunológica foi avaliada pela contagem de células CD4 sanguínea. A resposta clínica foi avaliada através dos dados contidos nos prontuários sobre adoecimento (presença de infecções de

repetição, infecções graves, infecções oportunistas, eventos adversos), internação hospitalar e através dos registros de crescimento. O crescimento foi avaliado através das anotações de peso, altura e IMC para a idade, utilizando as curvas e critérios da OMS (2006 e 2007). O desenvolvimento foi avaliado pelos critérios de Tanner.

Por ser um dos mais importantes fatores na gênese da resistência ao tratamento antirretroviral, a adesão terapêutica das crianças e adolescentes com infecção pelo HIV foi analisada através do registro no prontuário durante as consultas (quem administra e quais as doses administradas, horários, os nomes dos medicamentos, se deixou de tomar alguma dose nos últimos três dias). Em sua maioria a descrição no prontuário quanto à adesão era dividida em 'boa adesão', 'adesão regular ou razoável' e 'má adesão' ao tratamento.

A fim de acompanhar a evolução da doença, a toxicidade medicamentosa, e/ou verificar a necessidade do uso de TARV, crianças e adolescentes com HIV são submetidos regularmente a exames de hemograma, bioquímica, contagem de células CD4 e carga viral no sangue periférico. Os exames laboratoriais analisados no estudo fazem parte da rotina de manejo terapêutico dos pacientes infectados pelo HIV/aids do Programa Nacional de DST e aids do Ministério de Saúde, são realizados em laboratórios de referência e encontram-se arquivados no prontuário do paciente.

Os dados foram coletados pela própria pesquisadora utilizando uma ficha clínica específica elaborada para o estudo (apêndice 1), que permitiu sistematizar dados obtidos dos prontuários dos pacientes, como registros gerais de identificação do paciente (data de nascimento, sexo); fonte de

infecção; registros relevantes das consultas (dados antropométricos, esquema antirretroviral vigente e anteriores, valores de carga viral e contagem de células CD4, adesão ao tratamento, adoecimento e eventos adversos); e dados sobre o resultado da genotipagem (número de fármacos ativos, esquema antirretroviral indicado).

As consultas foram divididas em T0, T3, T6, T12. Onde T0 foi a consulta em que os antirretrovirais foram modificados de acordo com o resultado do teste de genotipagem após a falha terapêutica e, T3, T6, T12, consecutivamente após 3, 6 e 12 meses da troca deste esquema terapêutico.

As informações pesquisadas mais relevantes foram sobre adoecimento, internações no período, eventos adversos relatados, exames realizados para quantificar a carga viral e o estado imunológico, esquema terapêutico anterior ao teste de resistência viral e o número de drogas ativas contidas no novo esquema.

Esse trabalho apresentou como limitação o fato do uso do prontuário como fonte de informação, principalmente para recuperação de dados da adesão, uma vez que estes nem sempre estavam disponíveis ou não foram registrados de modo padronizado.

### **1.3.6 Análise estatística**

Os dados obtidos foram transcritos pelo pesquisador e registrados em banco de dados informatizado construído a partir do Epi Info 7.0. Na análise dos desfechos foram utilizadas estatísticas descritivas para estimar a incidência e identificar discrepâncias. As variáveis numéricas foram analisadas por meio

de medidas de tendência central e as categóricas por meio de medidas de frequência. Análises bivariadas foram empregadas para analisar a associação entre o sucesso ou falha da troca do esquema terapêutico com os possíveis fatores de confundimento. O teste de t-student foi utilizado para comparação de variáveis com distribuição normal e o de Mann Whitney para as que não se ajustaram a essa distribuição. O teste de qui-quadrado ou de Fisher para análise das variáveis categóricas. Para todas as análises foi utilizado um nível de significância de 5%.

### **1.3.7 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Departamento de Pesquisa e pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – FIOCRUZ sob o número 1.431.713.

Os resultados obtidos se tornarão públicos, em literatura médica, mantendo o sigilo do participante da pesquisa.

### 1.3 Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de DST e Aids. Boletim Epidemiológico-Aids. Ano IV n.1. Brasília, 2015.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em crianças e adolescentes. Brasília, 2014.
3. Rutstein RM, Gebo KA, Flynn PM, Fleishman JA, Sharp VL, Siberry GK, et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV Infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care*. Setembro de 2005;43(9 Suppl):III15–22.
4. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 25 de Julho de 2003;17(11):1675–82.
5. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Acesso em 03/01/2017.
6. Macêdo O, Ferreira LM, Vasconcelos PF da C, Sousa RCM de, Freitas CA, Araújo JRM. Genotipagem da resistência genotípica secundária aos antirretrovirais em pacientes com aids nos Estados do Pará e Amazonas, Brasil: 2002 a 2006. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. Setembro de 2011;2(3):27–34.
7. Rocha GM, Machado CJ, Acurcio F de A, Guimarães MDC. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27:s67–78.
8. UNAIDS. GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE – Epidemic update and health sector progress towards Universal Access – Progress Report 2011
9. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. Janeiro de 2000;38(1):41–57.
10. Ministério da Saúde. Programa DST-Aids. Rede Nacional de Laboratórios de Genotipagem. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/2012/51642>. Acesso em 15 de maio de 2016.
11. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection. *Immunity*. Outubro de 2013;39(4):633–45.
12. Nosyk B, Montaner JSG, Colley G, Lima VD, Chan K, Heath K, et al. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996–2011: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. Janeiro de 2014;14(1):40–9.
13. Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, Cruz A dela, Ahdieh H, et al. Immune Deficiency Syndrome in Children. *JAMA*. 6 de Maio de 1983;249(17):2345–9.

14. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de Fevereiro de 2002;29 Suppl 1:S2–10.
15. Fischl M, Richman DD, Grieco MH, et cols. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-190.
16. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, et al. Safety and efficacy of Lamivudine- zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA* 1996;276:118 -125.
17. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, et al. Safety and efficacy of Lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine - experienced patients. *JAMA* 1996;276:111 -117.
18. Hammer S, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cells counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335:1081- 1090.
19. Pham P, Barlett JG. New drugs: FDA approves Lopinavir/Ritonavir (Kaletra). *Hopkins HIV Rep* 2001; 13:2-3
20. Sharland M, Watkins AM, Dagleish AG, Cammack N, Westby M. Immune reconstitution in HAARTtreated children with AIDS. *Lancet* 1998; 352:577-8.
21. Ananworanich J. Pharmacokinetics and 24-week efficacy/safety of dual boosted saquinavir/lopinavir/ritonavir in nucleoside-pretreated children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Oct;24(10):874-9.
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acesso em 28/02/2016.
23. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). AIDSinfo. The HIV Life Cycle. Last updated 9/22/2015. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle#> . Acesso em 19 de novembro de 2016.
24. McKinney Jr, R. Antiretroviral therapy In: *Textbook of Pediatric HIV Care* - Cambridge University Press, pages 287-304. [acesso em 23 de Março de 2016]. Disponível em: <http://www.cambridge.org/catalogue/catalogue.asp?isbn=0511110073>
25. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 15 de Fevereiro de 2002;16(3):369–79.
26. Chomont N, Trautmann L, Routy J-P, Sékaly R-P. Drug resistance mutations and the cellular immune response: a valuable synergy for the development of novel immune therapies. *Curr Opin HIV AIDS*. Março de 2007;2(2):116–22.
27. Mbuagbaw L, Sivaramalingam B, Navarro T, Hobson N, Keepanasseril A, Wilczynski NJ, et al. Interventions for Enhancing Adherence to Antiretroviral Therapy (ART): A

- Systematic Review of High Quality Studies. *AIDS Patient Care and STDs*. Maio de 2015;29(5):248–66.
28. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave JP, Furrer HJ, Sax H, et al. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 4 de Fevereiro de 1999;13(2):F17–21.
  29. Wang J, Wang Z, Liu J, Yue Y, Yang S, Huang H, et al. Efficacy and HIV drug resistance profile of second-line ART among patients having received long-term first-line regimens in rural China. *Scientific Reports*. 8 de Outubro de 2015;5:14823.
  30. Napravnik S, Edwards D, Stewart P, Stalzer B, Matteson E, Eron JJ. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de Setembro de 2005;40(1):34–40
  31. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 11 de Agosto de 2011;365(6):493–505.
  32. Makar AB, McMartin KE, Palese M, Tephly TR. Formate assay in body fluids: application in methanol poisoning. *Biochem Med*. Junho de 1975;13(2):117–26.
  33. Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT, HOPS Investigators. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de Agosto de 2009;51(4):450–3.
  34. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*. 12 de Junho de 2006;20(9):1289–94.
  35. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev*. Junho de 2008;10(2):67–84.
  36. Devereux. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance muta...: *AIDS* [Internet]. LWW. Obtido de: [http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1999/12240/Rapid\\_decline\\_in\\_detectability\\_of\\_HIV\\_1\\_drug.1.aspx](http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1999/12240/Rapid_decline_in_detectability_of_HIV_1_drug.1.aspx). Acesso em 04 de fevereiro de 2017.
  37. Scott. Long-Term Efficacy of Routine Access to Antiretroviral-Resist: *Infectious Diseases in Clinical Practice*. Obtido de: [http://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2004/07000/Long\\_Term\\_Efficacy\\_of\\_Routine\\_Access\\_to.28.aspx](http://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2004/07000/Long_Term_Efficacy_of_Routine_Access_to.28.aspx). Acesso em 15 de janeiro de 2017.
  38. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, Vézinet FB, Clotet B, Hammer SM, et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 15 de Julho de 2008;47(2):266–85.
  39. Sociedade Brasileira de Infectologia. Boletim Terapêutico de HIV/Aids, DST e Hepatites Virais Ano I, número 3, 2003. Disponível em: [http://itarget.com.br/newclients/sbi/wp-content/uploads/2015/03/tratamento\\_hoje\\_03.pdf](http://itarget.com.br/newclients/sbi/wp-content/uploads/2015/03/tratamento_hoje_03.pdf) Acesso em 20 de fevereiro de 2017.

40. International Antiviral Society-US. Topics in Antiviral Medicine, Resistance Mutations Update, Vol.22, Issue 3, 2014. Disponível em <https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/22-3-642.pdf>. Acesso em 13 de janeiro de 2017.
41. Wirden M, Soulie C, Fourati S, Valantin MA, Simon A, Ktorza N, et al. Pitfalls of HIV genotypic tropism testing after treatment interruption. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de Janeiro de 2013;68(1):188–9.
42. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 25 de Janeiro de 2002;16(2):209–18.
43. Diaz RS, Sucupira MCA, Vergara TR, Brites C, Bianco RD, Bonasser Filho F, et al. HIV-1 resistance testing influences treatment decision-making. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Outubro de 2010;14(5):489–94.
44. Meynard J-L, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*. 29 de Março de 2002;16(5):727–36.
45. Green H, Gibb DM, Compagnucci A, Giacomet V, de Rossi A, Harper L, et al. A randomized controlled trial of genotypic HIV drug resistance testing in HIV-1-infected children: the PERA (PENTA 8) trial. *Antivir Ther* 2006;11(7):857–67.
46. Bunupuradah T, Suntarattiwong P, Li A, Sirivichayakul S, Pancharoen C, Boonrak P, et al. Antiretroviral treatment outcome following genotyping in Thai children who failed dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *International Journal of Infectious Diseases*. Abril de 2010;14(4):e311–6.
47. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 26 de Junho de 1999;353(9171):2195–9.
48. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*. 16 de Junho de 2000;14(9):F83–93.
49. Palella F, C Armon, Chmiel J et al. Sobrevivência melhorada associada à utilização de testes entre HAARTexperienced pacientes no estudo do ambulatório de HIV (lúpulo) de sensibilidade do HIV. 13<sup>th</sup> conferência sobre retrovírus e infecções oportunistas. Denver, CO, 5-8 de fevereiro de 2006.
50. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Clevenbergh P, Durant J, Schapiro JM, Dellamonica P, et al. Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de Julho de 2000;24(3):227–31.



51. Hammami N, Nöstlinger C, Hoérée T, Lefèvre P, Jonckheer T, Kolsteren P. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children's daily lives: a qualitative study. *Pediatrics*. Novembro de 2004;114(5):e591–7.

## **2 CAPÍTULO 2**

### **2.1 Artigo**

#### **EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIV/AIDS APÓS FALHA TERAPÊUTICA ORIENTADA PELA GENOTIPAGEM**

##### **Introdução**

A infecção pelo HIV em crianças se apresenta como um importante problema de saúde pública, visto que é uma doença crônica que pode acarretar atraso no crescimento e desenvolvimento impactando a qualidade de vida delas<sup>1</sup>. A principal fonte de transmissão é materno-infantil, podendo ocorrer durante a gestação, o parto e o aleitamento materno. O tratamento das gestantes infectadas pelo HIV e a profilaxia para os recém-nascidos expostos ao HIV contribui para a redução da transmissão vertical, no entanto, verifica-se uma estabilização em torno de 500 casos de aids/ano nas crianças menores de 5 anos de idade, no Brasil<sup>2,3</sup>.

A terapia antirretroviral (TARV) de alta potência, introduzida no final dos anos 90, permitiu o controle da replicação do HIV e a redução da morbimortalidade associada à aids<sup>2</sup>. Com o aumento da sobrevivência das crianças e adolescentes infectados e visando uma melhor qualidade de vida para esta população, cresce a preocupação com reações adversas dos antirretrovirais em longo prazo, assim como o desenvolvimento de resistência aos medicamentos disponíveis para esta faixa etária<sup>4</sup>. O sucesso da TARV em

pacientes pediátricos depende de fatores como: sistema de saúde (acesso contínuo ao tratamento e aos serviços de saúde), características intrínsecas do paciente (carga viral, estado imunológico), e comportamentais do indivíduo e seus familiares, como a adesão ao tratamento<sup>5,6</sup>.

Dados da UNAIDS de 2010 mostram que nos países da América do Sul e Caribe a porcentagem de adultos infectados pelo HIV fazendo uso de TARV de segunda linha é de 28%, enquanto 3% encontra-se em uso de esquema de terceira linha. Não foram encontrados dados em relação às crianças em falha terapêutica, mesmo a nível internacional<sup>7</sup>.

A emergência de mutações de resistência aos antirretrovirais está relacionada principalmente à dificuldade de adesão ao tratamento prolongado com múltiplos medicamentos e com a capacidade elevada de mutação do vírus HIV<sup>8</sup>. O que muitas vezes leva ao fracasso do tratamento, ao desenvolvimento de cepas virais resistentes, à progressão para a aids, às taxas de hospitalização elevadas, e ao aumento da mortalidade<sup>9</sup>.

Vários estudos prospectivos demonstraram melhoria em curto prazo na supressão da carga viral nos pacientes que realizaram a troca do esquema terapêutico embasado pelo teste de genotipagem e com o parecer de especialistas para orientar a escolha da nova terapia<sup>10,11,12</sup>.

O teste de genotipagem se encontra disponível para a classe pediátrica no Brasil desde 2005 e é utilizado previamente às trocas de medicações. O novo esquema deve incluir pelo menos dois, mas de preferência três medicamentos antirretrovirais ativos para que ocorra melhor resposta à nova terapia instituída<sup>1,4</sup>.

O objetivo deste trabalho foi analisar a evolução clínica, laboratorial e a adesão ao tratamento após a troca do esquema terapêutico antirretroviral de resgate, baseado na genotipagem, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/aids.

## **Metodologia**

Foi realizado um estudo de coorte em um hospital federal terciário, no município do Rio de Janeiro, com crianças e adolescentes infectados pelo HIV/aids, que apresentavam falha terapêutica.

Foram selecionadas 50 crianças e adolescentes com infecção pelo HIV/aids que realizaram o teste de genotipagem no período de 2005 a 2014. Destes, dois foram excluídos por terem realizado a genotipagem para início do tratamento e não por falha terapêutica. Dois prontuários não foram encontrados, e um paciente foi transferido para outro serviço dois meses após realizar o teste da genotipagem, não sendo possível completar o acompanhamento pelo período de um ano.

Desta forma, 45 pacientes foram incluídos neste estudo divididos em dois grupos: os que tiveram dois ou mais fármacos ativos no resultado do teste de genotipagem e os que tiveram apenas um fármaco ativo. Isso viabilizou a comparação quanto à evolução clínica e laboratorial entre eles.

A falha de um esquema antirretroviral é definida como a ocorrência de deterioração clínica ou, mais precocemente, por piora dos parâmetros virológicos e imunológicos<sup>1</sup>. Conceitua-se falha virológica a não obtenção da supressão viral (carga viral <50 cópias/mL), após resgate terapêutico<sup>1,4</sup>. A falha imunológica ocorre quando não se consegue um aumento de 5% do percentual

de células CD4 basal em pacientes menores de cinco anos de idade com imunossupressão grave ou um aumento de 50 células/mm<sup>3</sup> nos maiores de cinco anos com imunossupressão grave após 12 meses de tratamento, ou ainda a ocorrência de uma queda persistente de 5% na contagem de células CD4 em crianças de qualquer faixa etária e/ou uma redução do número absoluto basal de células CD4 em crianças maiores de cinco anos de idade<sup>1</sup>. Caracteriza-se como falha clínica a ocorrência de novas infecções oportunistas e/ou outra evidência clínica de progressão da doença após a instituição do tratamento de resgate. A falha no crescimento é um evento clínico significativo, e forte indício de falha terapêutica<sup>1,4</sup>.

A falha terapêutica foi avaliada sob os critérios virológicos, imunológicos e clínicos, conforme determinado pelo Ministério da Saúde<sup>1</sup>.

A resposta virológica foi avaliada pela carga viral e a imunológica pela contagem de células CD4. A resposta clínica foi avaliada através dos dados contidos nos prontuários sobre adoecimento (presença de infecções de repetição, infecções graves, infecções oportunistas, internação hospitalar) e através dos registros de crescimento e desenvolvimento. O crescimento foi avaliado através das anotações de peso, altura e IMC para a idade, utilizando as curvas e critérios da OMS (2006 e 2007), enquanto o desenvolvimento foi avaliado pelos critérios de Tanner.

Por ser um dos mais importantes fatores na gênese da resistência à TARV, a adesão terapêutica das crianças e adolescentes com infecção pelo HIV foi analisada através dos registros no prontuário (quem administrava e quais as doses administradas, horários, os nomes dos medicamentos, se

deixou de tomar alguma dose nos últimos três dias). Em sua maioria a descrição no prontuário quanto à adesão era dividida em 'boa adesão', 'adesão regular ou razoável' e 'má adesão' ao tratamento.

Os registros dos prontuários dos pacientes foram coletados através de uma ficha individual para coleta dos dados. As consultas foram divididas em T0, T3, T6, T12, onde T0 foi a consulta em que os antirretrovirais foram modificados e, T3, T6, T12, consecutivamente após 3, 6 e 12 meses da troca deste esquema terapêutico.

Para o processamento e a análise de dados foi utilizado programa Epi Info 7.0. As variáveis numéricas foram analisadas por meio de medidas de tendência central e as categóricas por meio de medidas de frequência. Análises bivariadas foram empregadas para analisar a associação entre o sucesso ou falha da troca do esquema terapêutico com os possíveis fatores de confundimento. O teste de t-student foi utilizado para comparação de variáveis com distribuição normal e o de Mann Whitney para as que não se ajustaram a essa distribuição. O teste de qui-quadrado ou de Fisher para análise das variáveis categóricas. Para todas as análises foi utilizado um nível de significância de 5%. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital onde o estudo foi realizado sob o C.A.E número 1.431.713.

Esse trabalho apresentou como limitação o fato do uso do prontuário como fonte de informação, principalmente para recuperação de dados da adesão, uma vez que estes nem sempre estavam disponíveis ou não foram registrados de modo padronizado.

## **Resultados**

### **População do estudo**

Dos 45 prontuários revisados 25 (56%) pacientes eram do sexo masculino, a idade variou entre quatro e 18 anos, sendo a maioria maior que 13 anos. A transmissão vertical foi responsável por 97% dos casos e apenas um paciente teve a fonte de infecção pelo HIV indefinida. Mais da metade dos pacientes eram adequados para IMC e altura no início do estudo, 35 (78%) e 30 (67%), respectivamente. A avaliação da maturação sexual pelos critérios de Tanner foi frustrada pela falta de registros nos prontuários. O estadiamento, segundo o CDC, mostrou que 53% e 62% dos pacientes estavam nos estágios C e 3, respectivamente (tabela 1).

Foram selecionados 12 pacientes (26,7%) para o grupo 1, com menos de duas drogas ativas no teste genotipagem, e 33 pacientes (73,3%) para o grupo 2, com duas ou mais drogas ativas.

### **Resposta virológica, imunológica e clínica**

A falha virológica, acompanhada pela carga viral, mostrou que no momento T0, todos os pacientes apresentavam falha terapêutica, com carga viral maior que 1000 cópias/ml. Após três meses usando a TARV orientado pela genotipagem, os grupos 1 e 2 apresentaram, respectivamente, 33,3% e 36,3% (p-valor de 0,581) dos pacientes com carga viral indetectável. No sexto mês de acompanhamento, o grupo 2 apresentou 54,5% de pacientes indetectáveis, enquanto o grupo 1 manteve 33% de resposta (p-valor de 0,141). Ao final de um ano de seguimento, o grupo 2 apresentava 57,5% dos pacientes

com carga viral indetectável e o grupo 1 apresentava 41,6% (p-valor de 0,473) (gráfico 1).

Em relação à evolução imunológica dos pacientes, verificou-se que no momento da troca da TARV, 25% dos pacientes do grupo 1 e 22% no grupo 2 apresentavam contagem de células CD4 adequada para a faixa etária (p-valor de 0,559). Após três meses de tratamento com duas ou mais drogas ativas no esquema de resgate, grupo 2, 53% dos pacientes apresentavam contagem satisfatória de CD4 (p-valor de 0,031). Os pacientes que tiveram menos que duas drogas ativas, grupo 1, apresentaram recuperação imunológica no sexto mês de acompanhamento, quando 50% destes apresentavam células CD4 de valor adequado (p-valor de 0,597). Ao final de um ano o grupo 1 manteve-se estabilizado em 50% e o grupo 2 apresentou resposta apropriada de células CD4 em 73% dos pacientes (p-valor de 0,142) (gráfico 1).

A resposta clínica, demonstrada através dos gráficos de adoecimento e crescimento, apontou que o número de adoecimento em ambos os grupos caiu cerca de 50% ao final de um ano com o esquema antirretroviral de resgate (p-valor de 0,430). Os pacientes do grupo 2 mantiveram a porcentagem elevada, maior que 70%, de crescimento adequado para a idade, enquanto o grupo 1, dobrou a porcentagem de pacientes que estavam com crescimento adequado (p-valor de 0,068) (gráfico 1).

Dos pacientes que adoeceram no período de acompanhamento e foram internados em decorrência de patologias relacionadas ao HIV sete eram do grupo 1 (58%) e 10 do grupo 2 (30%).



## **Adesão**

A adesão foi avaliada nos dois grupos, antes e após a troca da TARV. Observou-se melhora na adesão após um ano com o esquema de resgate. Quando comparada entre os grupos com diferentes números de drogas ativas o resultado não foi estatisticamente significativo (p-valor de 0,129) (tabela 2).

Também foi objeto de análise o impacto da adesão na resposta virológica e imunológica, antes e após a mudança da TARV para o esquema de resgate. No momento da troca da TARV (T0), 66,7% dos pacientes que apresentavam contagem de células CD4 adequada apresentavam relato de boa adesão. Após seis meses da troca da TARV, 85% dos pacientes que apresentavam carga viral indetectável, e 81% que apresentava contagem de células CD4 adequada relatava boa adesão. Ao final do acompanhamento (T12), todos os pacientes que tinham carga viral indetectável, e 79,3% dos que tinham contagem de células CD4 adequada, foram considerados com boa adesão (tabela 3).

## **Discussão**

Com a troca da TARV após a falha terapêutica, ambos os grupos evoluíram com menos adoecimento. Isso nos faz supor que na ausência de duas drogas ativas para compor o esquema de resgate, e na impossibilidade de inserir este paciente em pesquisas clínicas com novos medicamentos, o uso de uma única droga ativa também impactará na redução de casos de infecções recorrentes e oportunistas e nas internações clínicas<sup>15</sup>.

O grupo com duas ou mais drogas ativas apresentou melhor resposta clínica e laboratorial. O grupo 1, embora tivesse apenas uma droga ativa no esquema de resgate, apresentou uma redução na taxa de adoecimento.

Os resultados dessa pesquisa mostraram que a transmissão vertical foi a forma principal de contaminação das crianças atendidas no hospital do estudo, corroborando com a literatura brasileira. Segundo o Ministério da Saúde esta é a principal fonte de contágio na população pediátrica e estima-se que seja responsável pela infecção de 99,6% dos menores de 13 anos<sup>3</sup>.

A classificação do CDC para crianças com infecção pelo HIV ajuda na identificação daquelas com maior risco de complicações e óbito. Nesse estudo, a maioria dos pacientes encontrava-se nos estágios mais avançados da doença. Segundo o CDC, pacientes com falha terapêutica tendem a apresentar maior comprometimento imunológico e infecções frequentes<sup>13</sup>.

Em relação à resposta virológica, verificamos que nos primeiros três meses usando o esquema de resgate, ambos os grupos apresentavam respostas similares. Esse achado vai ao encontro da literatura que aponta que crianças podem levar um período de tempo maior, em comparação com os adultos, para alcançar carga viral indetectável<sup>1</sup>. Após o sexto mês da troca da TARV, houve melhor resposta virológica nos pacientes que usavam o esquema com duas ou mais drogas ativas. O Department of Health and Human Services (DHHS), assim como o Ministério da Saúde, recomendam que o esquema de resgate contenha pelo menos duas drogas ativas para que haja resposta virológica mais efetiva e duradoura<sup>1,14</sup>. Portanto, era de se esperar que o grupo que continha duas ou mais drogas ativas no esquema de resgate, apresentasse uma resposta mais satisfatória, como o ocorrido.

Em relação à resposta imunológica, os pacientes que tiveram duas ou mais drogas ativas no esquema de resgate apresentaram recuperação imunológica em menor tempo dos que tinham uma única droga ativa, principalmente no terceiro mês da troca ( $p:0,031$ ). A partir desse momento a recuperação foi de maneira sucessiva. Isso evidencia, conforme confirma o DHHS, que a resposta imunológica é tipicamente mais rápida nos primeiros três meses após o início da terapia de resgate potente, seguida de um aumento gradual<sup>14</sup>.

No que diz respeito à adesão, chama a atenção que nesse estudo, no momento da troca de TARV por falha terapêutica (T0), os dois grupos relatavam boa adesão, o que nos leva a pensar que o paciente por vezes, não relata a sua dificuldade em aderir ao tratamento. A avaliação da adesão é um processo complexo porque não existe um padrão definido para tal, sendo o ideal combinar vários métodos<sup>6</sup>.

Ao analisarmos a evolução virológica com a adesão, verificamos que ao final de um ano da troca da TARV, todos aqueles que apresentavam carga viral indetectável, relatavam boa adesão. Observamos que a partir do sexto mês de seguimento os pacientes com boa adesão apresentaram resposta virológica e imunológica satisfatória. Isso demonstra a importância da adesão para o controle da replicação viral, reduzindo a possibilidade de falha terapêutica com preservação dos esquemas iniciais<sup>16</sup>.

Os resultados deste trabalho demonstram a importância na identificação das falhas terapêuticas, por meio da utilização do teste de genotipagem na escolha do esquema de resgate, e que o mesmo contenha pelo menos duas drogas ativas. Ressalta-se que a adesão deva ser estimulada de forma

prioritária entre as crianças e adolescentes com HIV/aids para que eles tenham uma melhor qualidade de vida.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em crianças e adolescentes. Brasília, 2014.
2. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 25 de Julho de 2003;17(11):1675–82.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de DST e Aids. Boletim Epidemiológico-Aids. Ano IV n.1. Brasília, 2015.
4. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Acesso em 03/01/2017.
5. Macêdo O, Ferreira LM, Vasconcelos PF da C, Sousa RCM de, Freitas CA, Araújo JRM. Genotipagem da resistência genotípica secundária aos antirretrovirais em pacientes com aids nos Estados do Pará e Amazonas, Brasil: 2002 a 2006. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. Setembro de 2011;2(3):27–34.
6. Rocha GM, Machado CJ, Acurcio F de A, Guimarães MDC. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27:s67–78.
7. UNAIDS. GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE – Epidemic update and health sector progress towards Universal Access – Progress Report 2011
8. Chomont N, Trautmann L, Routy J-P, Sékaly R-P. Drug resistance mutations and the cellular immune response: a valuable synergy for the development of novel immune therapies. *Curr Opin HIV AIDS*. Março de 2007;2(2):116–22.
9. Mbuagbaw L, Sivaramalingam B, Navarro T, Hobson N, Keepanasseril A, Wilczynski NJ, et al. Interventions for Enhancing Adherence to Antiretroviral Therapy (ART): A Systematic Review of High Quality Studies. *AIDS Patient Care and STDs*. Maio de 2015;29(5):248–66.
10. Scott. Long-Term Efficacy of Routine Access to Antiretroviral-Resist : Infectious Diseases in Clinical Practice. Obtido de: [http://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2004/07000/Long\\_Term\\_Efficacy\\_of\\_Routine\\_Access\\_to.28.aspx](http://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2004/07000/Long_Term_Efficacy_of_Routine_Access_to.28.aspx). Acesso em 20 de Setembro de 2016.
11. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*. 25 de Janeiro de 2002;16(2):209–18.
12. Diaz RS, Sucupira MCA, Vergara TR, Brites C, Bianco RD, Bonasser Filho F, et al. HIV-1 resistance testing influences treatment decision-making. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Outubro de 2010;14(5):489–94.
13. \. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. *MMWR Recomm Rep* 1994; 43(RR-12):1-10.
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 03/01/2017.
15. Textbook of Pediatric HIV Care - Cambridge University Press. [citado 23 de Janeiro de 2017]. Disponível em: <http://www.cambridge.org/catalogue/catalogue.asp?isbn=0511110073>. Pag: 244-268.
16. Hammami N, Nöstlinger C, Hoérée T, Lefèvre P, Jonckheer T, Kolsteren P. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children’s daily lives: a qualitative study. *Pediatrics*. Novembro de 2004;114(5):e591–7.

## Tabelas e gráficos

**Tabela 1.** Perfil dos pacientes no momento T0<sup>a</sup>

	<b>n 45</b>	<b>%</b>
<b>Sexo Masculino</b>	25	56%
<b>Idade ≥ 13 anos</b>	27	60%
<b>Transmissão vertical</b>	44	97%
<b>Z escore adequado para:</b>		
IMC	35	78%
Altura	30	67%
<b>CDC clínico</b>		
A	3	7%
B	18	40%
C	24	53%
<b>CDC imunológico</b>		
1	3	7%
2	14	31%
3	28	62%

a: T0= momento da troca da TARV após falha terapêutica. CDC 1994; IMC= índice de massa corpórea

**Tabela 2.** Adesão ao tratamento

	<b>Adesão</b>	<b>T0</b>	<b>T12</b>	<b>p-valor</b>
<b>Grupo1</b>	Boa	5(45,5)	8(80)	0,13
	Regular	6(54,5)	0(0)	
	Ruim	0(0)	2(20)	
<b>Grupo2</b>	Boa	17(65,4)	23(69,7)	0,898
	Regular	6(23,1)	6(18,2)	
	Ruim	3(11,5)	4(12,1)	
<b>Total</b>	Boa	22(59,5)	31(72,1)	0,129
	Regular	12(32,4)	6(14)	
	Ruim	3(8,1)	6(14)	

grupo 1: menos de duas drogas ativas no teste genotipagem grupo 2: duas ou mais drogas ativas no teste genotipagem. T0= momento da troca da TARV após falha terapêutica, T12= 12 meses após troca da TARV

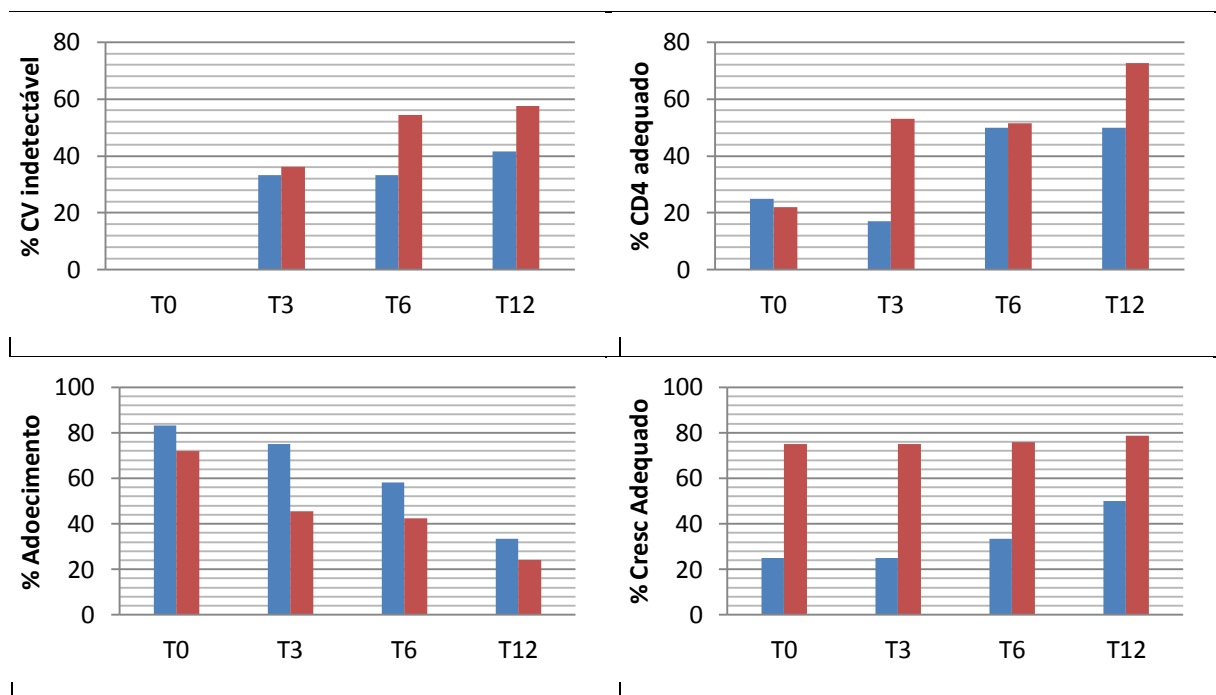
**Tabela 3.** Impacto da adesão na resposta virológica e imunológica

Consulta	Adesão	Carga Viral			CD4		
		Indetectável	Detectável	p-valor	Adequado	Inadequado	p-valor
<b>T0</b>	<b>Boa</b>	(0)	14(63,6)	-	6(66,7)	16(57,1)	0,585
	<b>Regular</b>	(0)	6(27,3)		3(33,3)	9(32,1)	
	<b>Ruim</b>	(0)	2(9,1)		0(0)	3(10,7)	
<b>T3</b>	<b>Boa</b>	15(93,8)	8(80)	0,398	14(87,5)	14(63,6)	0,248
	<b>Regular</b>	1(6,3)	1(10)		1(6,3)	5(22,7)	
	<b>Ruim</b>	0(0)	1(10)		1(6,3)	3(13,6)	
<b>T6</b>	<b>Boa</b>	17(85)	5(41,7)	0,010	17(81)	7(36,8)	0,009
	<b>Regular</b>	3(15)	3(25)		2(9,5)	10(52,6)	
	<b>Ruim</b>	0(0)	4(33,3)		2(9,5)	2(10,5)	
<b>T12</b>	<b>Boa</b>	24(100)	6(33,3)	0,000	23(79,3)	8(57,1)	0,015
	<b>Regular</b>	0(0)	6(33,3)		5(17,2)	1(7,1)	
	<b>Ruim</b>	0(0)	6(33,3)		1(3,4)	5(35,7)	

Momento da troca de ARV= (T0) e T3, T6, T12= 3, 6 e 12 meses da troca, respectivamente



**Gráfico 1.** Resposta virológica, imunológica e clínica dos pacientes de acordo com o número de drogas ativas



CV: carga viral; Cresc: crescimento. T0=momento da troca de ARV e T3, T6, T12=após 3, 6 e 12 meses da troca, respectivamente. ■ Grupo 1: menos de duas drogas ativas no teste genotipagem. ■ Grupo 2: duas ou mais drogas ativas no teste genotipagem

### **3 CAPÍTULO 3**

#### **3.1 Conclusão**

Nesta pesquisa observamos que o grupo de participantes com duas ou mais drogas ativas apresentou resposta clínica e laboratorial de forma mais efetiva e precoce, com redução do adoecimento e com supressão viral e recuperação imunológica satisfatórias. O grupo 1, embora tivesse apenas uma droga ativa no esquema antirretroviral de resgate, apresentou redução na taxa de adoecimento, melhora nos níveis de indetecção viral e CD4 adequados.

Os resultados deste trabalho demonstram a importância na identificação das falhas terapêuticas, por meio da utilização do teste de genotipagem para a escolha do esquema de resgate, e que o mesmo contenha pelo menos duas drogas ativas. A adesão deve ser estimulada de forma prioritária entre as crianças e adolescentes com HIV/aids para o melhor controle da replicação viral, reduzindo a possibilidade de falha terapêutica com preservação dos esquemas iniciais, contribuindo para que eles tenham uma melhor qualidade de vida.

## 4 APÊNDICE

### 4.1 Ficha para coleta de dados

#### FICHA PARA COLETA DE DADOS

Identificação: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_  
DN: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_  
Fonte de infecção: \_\_\_\_\_

#### **GENOTIPAGEM:**

Nº de Drogas ativas: \_\_\_\_\_  
Esquema ARV indicado: \_\_\_\_\_

#### **Pós-falha (T0 - troca do ARV):**

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ Kg Percentil: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ m Percentil: \_\_\_\_\_  
IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> Percentil: \_\_\_\_\_ Tanner: \_\_\_\_\_  
Esquema ARV escolhido: \_\_\_\_\_  
Medicamentos concomitantes: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
CV: \_\_\_\_\_  
CD4: \_\_\_\_\_  
Classificação CDC: \_\_\_\_\_  
Adesão: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Infecções/adoecimento no período: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Internação Hospitalar no período: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Eventos adversos relacionados ao tratamento: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Alterações laboratoriais no período: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Pós-falha (T3 após troca do ARV):**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Percentil: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ m Percentil: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> Percentil: \_\_\_\_\_ Tanner: \_\_\_\_\_

Esquema ARV: \_\_\_\_\_

Medicamentos concomitantes: \_\_\_\_\_

CV: \_\_\_\_\_

CD4: \_\_\_\_\_

Classificação CDC: \_\_\_\_\_

Adesão: \_\_\_\_\_

Infecções/adoecimento no período: \_\_\_\_\_

Internação Hospitalar no período: \_\_\_\_\_

Eventos adversos relacionados ao tratamento: \_\_\_\_\_

Alterações laboratoriais no período: \_\_\_\_\_

**Pós-falha (T6 após troca do ARV):**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Percentil: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ m Percentil: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> Percentil: \_\_\_\_\_ Tanner: \_\_\_\_\_

Esquema ARV: \_\_\_\_\_

Medicamentos concomitantes: \_\_\_\_\_

CV: \_\_\_\_\_

CD4: \_\_\_\_\_

Classificação CDC: \_\_\_\_\_

Adesão: \_\_\_\_\_

Infecções/adoecimento no período: \_\_\_\_\_

Internação Hospitalar no período: \_\_\_\_\_

Eventos adversos relacionados ao tratamento: \_\_\_\_\_

Alterações laboratoriais no período: \_\_\_\_\_

**Pós-falha (T12 após troca do ARV):**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Percentil: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ m Percentil: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> Percentil: \_\_\_\_\_ Tanner: \_\_\_\_\_

Esquema ARV escolhido: \_\_\_\_\_

Medicamentos concomitantes: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

CV: \_\_\_\_\_

CD4: \_\_\_\_\_

Classificação CDC: \_\_\_\_\_

Adesão: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Infecções/doecimento no período: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Internação Hospitalar no período: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Eventos adversos relacionados ao tratamento: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Alterações laboratoriais no período: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Observações pertinentes: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Assinatura: \_\_\_\_\_

## 5 ANEXO

### 5.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Evolução clínica e epidemiológica das crianças e adolescente com HIV/AIDS após falha terapêutica

**Pesquisador:** Saint Clair Gomes Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 53096416.0.0000.5269

**Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.431.713

##### Apresentação do Projeto:

O HIV/AIDS em criança e adolescente vem apresentando uma mudança no perfil epidemiológico após a introdução da terapia HAART ("Highly Active Antiretroviral Treatment") com a conversão de doença aguda grave para uma condição crônica e controlável. Observa-se um aumento na sobrevida e na redução das infecções oportunistas. Este cenário impõe novos desafios aos profissionais envolvidos no cuidado destes pacientes. No Brasil, o esquema terapêutico inicial é orientado pelo Protocolo do Ministério da Saúde (MS) e inclui 3 drogas. Durante o tratamento, a falha terapêutica é um dos maiores problemas que se observa, sobretudo no grupo de crianças e adolescentes, onde a adesão ao tratamento é dificultada por diversos fatores que envolvem os pacientes e seus cuidadores. A Resistência secundária aos antiretrovirais ocorre após a falha terapêutica, por adesão deficiente ao tratamento ou por características intrínsecas do vírus. A escolha de novas drogas após falha terapêutica deve ser baseada na história prévia de tratamento do paciente e no teste de genotipagem e deve incluir pelo menos dois medicamentos antirretrovirais ativos. O teste de genotipagem possibilita resgates mais efetivos, com escolha direcionada do antirretroviral, otimizando o uso de drogas ativas e evitando a toxicidade de drogas inativas. Este estudo fará um levantamento dos dados referentes a resposta laboratorial (resultados dos exames de

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 1.431.713

quantificação da carga viral e contagem de linfócitos T CD4+) no momento 0, 3, 6 e 12 meses após a troca dos ARVs, e uma análise dos dados referentes a resposta clínica, avaliada através do adoecimento (relatos no prontuário de infecções e internações) e através dos gráficos de crescimento e desenvolvimento.

Estudo de coorte retrospectiva

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Analisar a evolução dos dados clínicos e epidemiológicos após a falha terapêutica em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/Aids que tiveram a troca do antirretroviral guiada pela genotipagem.

Objetivo Secundário:

Analisar a resposta virológica, imunológica e clínica após a troca do antirretroviral nas crianças e adolescentes com HIV/Aids que apresentaram falha terapêutica, baseada no resultado da genotipagem. Analisar adesão, registrada em prontuário, ao tratamento das crianças e adolescentes com infecção pelo HIV/Aids que apresentaram falha terapêutica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos de participação deste projeto são os inerentes ao de utilização de dados secundários, como quebra de sigilo e de confidencialidade. Para redução destes riscos, os pesquisadores se comprometem em recodificar as fichas utilizadas, a fim de garantir o anonimato e armazenar em local seguro os dados obtidos, a fim de manter o sigilo da informação.

Benefícios:

A análise dos dados clínicos e epidemiológicos de crianças e adolescentes com HIV/Aids após a falha terapêutica, nos mostrará o cenário relevante da adesão e efetividade do tratamento. Podemos melhorar a qualidade de vida desta população, assim como contribuir com as Metas de Desenvolvimento do Milênio com o combate ao HIV/Aids e a redução da mortalidade infantil.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Solicita dispensa de TCLE uma vez que os dados serão colhidos em prontuários.

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 1.431.713

**Recomendações:**

Dispensar o TCLE

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

Projeto adequado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_650686.pdf	04/02/2016 10:49:34		Aceito
Outros	registro.pdf	04/02/2016 10:49:10	giovana teixeira fernandes	Aceito
Outros	anuencia.pdf	04/02/2016 10:48:38	giovana teixeira fernandes	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	22/01/2016 14:37:14	giovana teixeira fernandes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	19/01/2016 15:47:47	giovana teixeira fernandes	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 01 de Março de 2016

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**maria elisabeth lopes moreira**  
**(Coordenador)**

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br



## 5.2 Instruções aos autores - Jornal de Pediatria

### Submissão de Arquivos

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jped.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medicalresearchindex.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. Aceita-se a submissão de artigos em português e inglês (<http://ees.elsevier.com/jped>). Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Por isso, recomendasse que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicam com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional.

Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês e todo o site de submissão é apresentado exclusivamente em inglês.

### Diretrizes para a preparação do original

Processo de revisão (*Peer review*)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (*peer review*). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e ao local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada. Cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

### **Tipos de artigos publicados**

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, artigos especiais e cartas ao editor.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro. Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (*clinical trials*) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deve ser apresentado ao final do resumo.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas demais categorias, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta. São publicados, mediante convite, editoriais, comentários e artigos de revisão. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta para publicação de artigos dessas classificações.

Editoriais e comentários, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

Artigos de revisão são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico em geral são escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Metanálises são incluídas nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas devem ser atuais e em número mínimo de 30.

### **Orientações gerais**

O arquivo original incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>). Cada seção deve ser

iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

### **Página de rosto**

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

1. título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;
2. título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
3. nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
4. endereço eletrônico de cada autor;
5. informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
6. a contribuição específica de cada autor para o estudo;
7. declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
8. definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
9. nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
10. nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
11. fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;

12. contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;

13. contagem total das palavras do resumo, número de tabelas e figuras.

## **Resumo**

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se deve colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo.

O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

### **Resumo de artigo original**

**Objetivo:** informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

**Métodos:** informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

**Resultados:** informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

**Conclusões:** apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados

positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

## **Resumo de artigo de revisão**

**Objetivo:** informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

**Fontes dos dados:** descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

**Síntese dos dados:** informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

**Conclusões:** apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Após o resumo, inclua de três a seis palavras-chave que serão usadas para indexação. Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Quando não estiverem disponíveis descritores adequados, é possível utilizar termos novos.

## **Abreviaturas**

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

## **Texto**

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

1. Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

2. Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

3. Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

4. Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar

as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

## **Agradecimentos**

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

## **Referências bibliográficas**

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site "sample references" ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências;



se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>.

Abaixo, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria:

#### **Artigos em periódicos:**

##### 1. Até seis autores:

Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. J Pediatr (Rio J). 2012;88:45564.

##### 2. Mais de seis autores:

Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, AlmeidaJunior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. J Pediatr (Rio J). 2012;88:50917.

##### 3. Organização como autor:

Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant FollowUp Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. Neonatology. 2010;97:32938.

#### 4. Sem autor:

Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:3147.

#### 5. Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:

Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Use of offlabel and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

#### **Livros:**

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 14658.

#### **Trabalhos acadêmicos:**

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

#### **CD-ROM:**

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CDROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

#### **Homepage/website:**

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.Rproject.org>

### **Documentos do Ministério da Saúde:**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

### **Apresentação de trabalho:**

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases "the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)". Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 59, 2011; Chicago, IL.

### **Tabelas**

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo  $\pm$ .

### **Figuras (fotografias, desenhos, gráficos etc.)**

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca

das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

### **Legendas das figuras**

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

### **Lista de verificação**

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chaves estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., <http://www.sbp.com.br>) estão ativos e prontos para serem clicados.