

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
VANESSA TEREZINHA GUBERT DE MATOS**

**ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, EPIDEMIOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS
DE PACIENTES INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL,
CAMPO GRANDE-MS, 1993 A 2009**

**CAMPO GRANDE
2011**

VANESSA TEREZINHA GUBERT DE MATOS

**ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, EPIDEMIOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS
DE PACIENTES INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL,
CAMPO GRANDE-MS, 1993 A 2009**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Onfecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para a obtenção do título de mestre.

Orientadora: Ana Lúcia Lyrio de Oliveira

CAMPO GRANDE

2011

AGRADECIMENTOS

À DEUS, pelos ensinamentos e bençãos;

Ao meu esposo, pelo apoio, compreensão, amor e incentivo necessários para que eu pudesse me dedicar aos estudos e, principalmente, vencer mais este desafio;

Aos meus filhos, por existirem;

À minha família;

À minha orientadora, Dra. Ana Lúcia Lyrio de Oliveira pela amizade, oportunidade e por ter me presenteado com a Dra. Márcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro;

À minha co-orientadora, Dra. Márcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro, pelos ensinamentos, pelo incentivo, pela paciência, dedicação e carinho;

Às minhas amigas, Érica Freire de Vasconcelos Pereira, Mônica Cristina Toffoli Kadri e Evelyn Pinho Ferro.

Aos funcionários do Centro de Doenças Infecciosas e Parasitárias (CEDIP), em especial à servidora Susã Kelly da Rocha Alencar, pela amizade, disponibilidade e colaboração.

À Secretaria de Saúde do município de Campo Grande e aos diretores do Núcleo Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian e Hospital Dia Professora Esterina Corsini, pela autorização para realização da pesquisa;

Ao professor Rivaldo, pelos ensinamentos, todos;

À equipe do Hospital Dia Professora Esterina Corsini, pela convivência e por me fazer acreditar que mesmo em ambientes inóspitos podemos encontrar amizade, vontade, paz e realização.

Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo,
qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.
(Chico Xavier)

Resumo

A infecção pelo HIV acomete mundialmente cerca de dois milhões e meio de crianças, sendo que a síndrome da imunodeficiência humana passou de doença quase uniformemente fatal para uma condição crônica. O aumento da sobrevivência tornou essencial o conhecimento sobre a condução do tratamento dessas crianças. Considerando a escassez de estudos na região Centro-Oeste do Brasil sobre pacientes infectados pelo HIV, esta pesquisa objetivou descrever aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos de crianças e adolescentes infectados pelo HIV por transmissão vertical, que fizeram uso de terapia antirretroviral e foram atendidos nos serviços de referência de Campo Grande no período de 1993 a 2009. Foi realizado um estudo transversal, com coleta de dados a partir de registros de prontuários médicos de 78 pacientes HIV infectados por transmissão vertical, com idade até 19 anos e que fizeram uso de antirretrovirais. Dados demográficos e informações sobre a terapia antirretroviral utilizada, incluindo resistência; quantificação da carga viral e linfócitos T-CD4+ anterior ao início da terapia antirretroviral e durante esta terapia; bem como o número de internações hospitalares foram coletados. Quase metade dos pacientes vivos em 2009 tinha entre 11 e 15 anos de idade, sendo que a idade média ao diagnóstico foi 38,84 meses. A mediana da contagem de CD4 no início do acompanhamento foi 860 células/mm³ e 72.000 cópias/ml de carga viral. O início do tratamento predominou na idade de 12 a 35 meses, utilizando associação de zidovudina e didanosina (32,0%). A maioria dos pacientes (51,3%) foi internado de uma a cinco vezes e a terapia antirretroviral inicial não esteve associada à necessidade de internação. Pacientes que iniciaram tratamento com terapia antirretroviral altamente ativa utilizaram até três esquemas antirretrovirais. Apesar de estarem em uso de antirretroviral há mais de 10 anos, maior número de pacientes não apresentou carga viral indetectável no último exame. Para 78% dos pacientes com carga viral detectável foi realizado teste de genotipagem. Maior resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos foi identificada, seguida de resistência aos não análogos de nucleosídeos. Cinco pacientes morreram durante o período estudado e três eram do sexo masculino. A idade destes pacientes no diagnóstico variou entre quatro e 24 meses, enquanto a idade no óbito foi quatro (2) anos, cinco, dez e 11 anos de idade. A última contagem de CD4 variou entre oito e 2704 células/mm³ e o último valor de carga viral esteve entre 100 e 2,7 milhões de cópias/ml. Somente para dois dos cinco pacientes foi solicitada genotipagem sendo um resistente aos inibidores da protease e o outro resistente a todas as classes. Pneumonia, sepsis, criptococose cerebral e miocardite foram as causas de morte. É necessário o acompanhamento destes pacientes durante a transição da clínica pediátrica para a clínica de adultos, bem como o monitoramento dos efeitos da exposição prolongada ao HIV e à terapia antirretroviral.

Palavras-chave: Aids, Pediatria, Terapia Antirretroviral.

Abstract

The worldwide HIV infection affects approximately two million and five hundred children and acquired immunodeficiency syndrome has changed from almost uniformly fatal disease to a chronic condition. The knowledge about children treatment has become essential due to increased survival. Considering the scarcity of studies in the central west region of Brazil involving HIV infected pediatric population, this study aimed to describe clinical, laboratorial, epidemiological and therapeutic aspects of HIV children and adolescents infected by vertical transmission who was treated with antiretrovirals and attended in the referral services of Campo Grande during 1993 to 2009. A cross-sectional study was conducted and data was collected from medical records of 78 HIV patients infected by vertical transmission aged from months to 19 years old who have used antiretrovirals. Demographic data, number of hospital admissions, antiretroviral therapy information, including resistance, viral load and lymphocytes T CD4+ prior to the initiation of antiretroviral therapy and during this therapy were collected. Nearly half of patients alive in 2009 were between 11 and 15 years old and the average age at diagnosis was 38.84 months. Median CD4 counts at monitoring initiation were 860 cells/mm³ and median viral load was 72.000 copies/ml. Treatment was initiated mainly from age 12 to 35 months using the combination of AZT and DDI (32.0%). Most patients (51.3%) were hospitalized once to five times and initial antiretroviral therapy was not associated with hospitalization. Patients who initiated treatment with HAART have used up to three antiretroviral regimens. Although antiretroviral was used for over 10 years, a greater number of patients did not have undetectable viral load at the last examination. It was performed genotyping for 78% of patients with detectable viral load. Increased resistance to reverse transcriptase inhibitors nucleoside analogs was identified, followed by resistance to non nucleoside analogs. Five patients died during study period and three were male. The age of these patients at diagnosis ranged from four to 24 months, while the age at death was four years (2), five, ten and 11 years old. The last CD4 count ranged between 8 and 2704 cells/mm³ and the last viral load was between 100 and 2.7 million copies/mL. Only two of five patients had genotyping requested, one was resistant to protease inhibitors and the other was resistance to all classes. Pneumonia, sepsis, cerebral cryptococcosis and myocarditis were the death causes. It is necessary to follow up these patients during the transition from pediatric to adult clinic as well as monitoring the effects of prolonged HIV and antiretroviral therapy exposure.

Keywords: Aids, Pediatric, Antiretroviral Therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo suas características, Campo Grande – MS, 1993 – 2009.....	37
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo aspectos da terapia antirretroviral, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=78)	39
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo o esquema antirretroviral inicial utilizado, Campo Grande – MS, 1993 – 2009.....	40
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo o esquema antirretroviral inicial e a necessidade de internação hospitalar, Campo Grande – MS, 1993 – 2009.....	41
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo a terapia antirretroviral inicial e o número de esquemas antirretrovirais utilizados, Campo Grande – MS, 1993 – 2009.....	41
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo o tempo de uso da terapia antirretroviral e a carga viral indetectável no último exame, Campo Grande – MS, 1993 – 2009.....	42
Tabela 7 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo características do tratamento com antirretrovirais e o desenvolvimento de resistência viral, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=32).....	43
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo a frequência de resistência às classes de antirretrovirais testadas, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=28).....	44
Tabela 9 – Características dos óbitos ocorridos em pacientes HIV infectados por transmissão vertical, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=5).....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	– Medicamento antirretroviral Abacavir.
3TC	– Medicamento antirretroviral Lamivudina.
Aids	– Acquired immunodeficiency syndrome - Síndrome da imunodeficiência adquirida.
APV	– Medicamento antirretroviral Amprenavir.
ARV	– Antirretroviral.
ATV	– Medicamento antirretroviral Atazanavir.
AZT	– Medicamento antirretroviral Azidotimidina ou Zidovudina (ZDV).
CCR5	– C C chemokine receptor type 5 – Correceptor de entrada.
CD4	– Cluster of differentiation 4/cluster of designation 4 – marcador de superfície celular da subpopulação de linfócitos T auxiliares.
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention.
CEDIP	– Centro de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
CEP	– Comitê de Ética em Pesquisa.
CV	– Coeficiente de variação.
CXCR4	– C-X-C chemokine receptor type 4 - Correceptor de entrada.
d4T	– Medicamento antirretroviral Estavudina.
ddC	– Medicamento antirretroviral Zalcitabina.
ddl	– Medicamento antirretroviral Didanosina.
DLV	– Medicamento antirretroviral Delavirdina.
DNA	– Deoxyribonucleic acid – ácido desoxirribonucleico.
DP	– Desvio padrão.
DRV	– Medicamento antirretroviral Darunavir.
DST	– Doença sexualmente transmissível.
EFV	– Medicamento antirretroviral Efavirenz.
env	– Gene viral.
ETB	– Medicamento antirretroviral Entracitabina.
ETR	– Medicamento antirretroviral Etravirina.
FDA	– Food and Drug Administration – Órgão governamental de controle dos Estados Unidos.
FPV	– Medicamento antirretroviral Fosamprenavir.
gag	– Gene viral.

Gag	– Proteína viral.
gp 41	– Glicoproteína 41.
gp 120	– Glicoproteína 120.
HAART	– Higher activity antiretroviral therapy – terapia antirretroviral altamente ativa.
HDEC	– Hospital Dia Professora Esterina Corsini.
HIV	– Human Immunodeficiency viruses - Vírus da Imunodeficiência Humana.
IC	– Intervalo de confiança.
IDV	– Medicamento antirretroviral Indinavir.
IP	– Inibidor de protease.
ITRN	– Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo e de nucleotídeo.
ITRNN	– Inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo.
LPV	– Medicamento antirretroviral Lopinavir.
LTR	– Long terminal repeats – repetição terminal longa.
MHC	– Major histocompatibility complex – complexo de histocompatibilidade principal.
MS	– Mato Grosso do Sul.
MVC	– Medicamento antirretroviral Maraviroque.
Nef	– Negative regulatory factor/Negative factor/F-Protein – Fator regulatório negativo.
NFV	– Medicamento antirretroviral Nelfinavir.
NK	– Natural killer – célula naturalmente citotóxica.
NVP	– Medicamento antirretroviral Nevirapina.
pol	– Gene viral.
Pol	– Proteína viral.
RAL	– Medicamento antirretroviral Raltegravir.
rev	– Gene viral.
RNA	– Ribonucleic acid - ácido ribonucléico.
RNA _m	– Ácido ribonucléico mensageiro.
RP	– Razão de Prevalência.
RTV	– Medicamento antirretroviral Ritonavir.
SAE	– Serviço de Assistência Especializada.

SIDA	– Síndrome da imunodeficiência adquirida.
SIM	– Sistema de Informações sobre Mortalidade.
SINAN	– Sistema de Informação de Agravos de Notificação.
SQV	– Medicamento antirretroviral Saquinavir.
T-20	– Medicamento antirretroviral Enfuvirtida.
TARV	– Terapia antirretroviral.
tat	– Gene viral.
Tat	– Trans-Activator of Transcription – transativador de transcrição.
TDF	– Medicamento antirretroviral Tenofovir.
TPV	– Medicamento antirretroviral Tipranavir.
Vif	– Virion infectivity factor – fator de infectividade do vírion.
Vpr	– Viral Protein R - proteína viral R.
Vpu	– Viral Protein U - proteína viral U.
Vpx	– Viral Protein X – proteína viral X.
ZDV	– Medicamento antirretroviral Zidovudina ou Azidotimidina (AZT).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	Epidemiologia	14
2.2	HIV	16
2.2.1	<u>Organização estrutural</u>	16
2.2.2	<u>Replicação viral</u>	18
2.2.3	<u>HIV e sistema imune</u>	20
2.3	Fármacos antirretrovirais	21
2.3.1	<u>Inibidores de transcriptase reversa</u>	22
2.3.1.1	Análogos de nucleosídeos/nucleotídeos.....	22
2.3.1.2	Não análogos de nucleosídeo.....	23
2.3.2	<u>Inibidores de protease</u>	24
2.3.3	<u>Inibidores de entrada do vírus na célula</u>	25
2.3.3.1	Inibidor de fusão	25
2.3.3.2	Inibidor de CCR5.....	25
2.3.4	<u>Inibidor de integrase</u>	26
2.4	Terapia antirretroviral	26
2.5	Resistência viral	29
3	OBJETIVOS	32
3.1	Objetivo geral	32
3.2	Objetivos específicos	32
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	Tipo da pesquisa	33
4.2	Local da pesquisa	33
4.3	Sujeitos e período da pesquisa	34
4.4	Fonte de dados	34
4.5	Procedimentos para coleta de dados	34
4.6	Organização e análise de dados	35
4.7	Aspectos éticos	36
5	RESULTADOS	37
6	DISCUSSÃO	46

7	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A – Formulário de Coleta de Dados	67
	ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética	73

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi inicialmente associada aos homens que faziam sexo com homens. Entretanto, a epidemia de Aids tem se transformado e atualmente caracteriza-se pela transmissão entre heterossexuais, com aumento do número de casos de infecção em mulheres, ocorrendo em cidades onde anteriormente sua presença não havia sido registrada e em classes socioeconômicas menos privilegiadas (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2000). O aumento da transmissão do HIV na população feminina favorece, conseqüentemente, o aumento do número de casos em crianças (FABBRO *et al.*, 2005).

Por outro lado, a terapia antirretroviral tem proporcionado não somente o aumento da sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV, mas também a melhora da qualidade de vida (SÁNCHEZ *et al.*, 2003). Apesar disso, o uso inadequado do medicamento geralmente resulta na disseminação de isolados virais resistentes aos antirretrovirais disponíveis. Enquanto as taxas de resistência transmitida são comparáveis ao observado na Europa e Estados Unidos, a prevalência de resistência secundária se aproxima de 80% (DAAR; RICHMAN, 2005; PILLAY, 2004).

A contínua avaliação de crianças e adolescentes possibilita melhor compreensão do acesso, uso e efeito dos tratamentos sobre o crescimento, desenvolvimento neuropsicológico, qualidade de vida, morbidade e mortalidade (GORTMAKER *et al.*, 2001). Desta forma, este estudo foi desenvolvido para descrever aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos de pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical, que fizeram uso de terapia antirretroviral e foram atendidos nos serviços de referência de Campo Grande no período de 1993 a 2009.

As informações advindas deste trabalho são importantes devido à inexistência de publicações referente ao tema envolvendo Campo Grande, Mato Grosso do Sul e a região Centro-Oeste. Ainda, estas informações ajudarão a compor o cenário da infecção pelo HIV/Aids no Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Mundialmente, quase 60 milhões de pessoas foram infectadas com o HIV e 25 milhões de pessoas morreram por causas relacionadas com este vírus desde o início da epidemia. Dados do relatório de 2010 da Organização Mundial da Saúde sobre HIV mostraram que apesar da redução de 17% nos últimos oito anos, 2,6 milhões de pessoas foram infectadas somente no ano de 2009, sendo 370 mil crianças menores de 15 anos, e 260 mil crianças foram a óbito em 2009. Este relatório indica ainda a existência de dois milhões e quinhentas mil crianças menores de 15 anos vivendo com HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION UNAIDS, 2010).

Ações mundiais têm sido direcionadas para a redução do número de casos de infecção por HIV e, desde a assinatura da Declaração de Compromisso das Nações Unidas sobre HIV/SIDA em 2001, o número de novas infecções na maioria dos continentes têm sido menor. Na África sub-saariana a incidência do HIV diminuiu em 2008 quase 15%. No mesmo período, houve 25% de redução da incidência do HIV no leste da Ásia e 10% no Sul e Sudeste Asiático. Na Europa Oriental, depois de um dramático aumento de novas infecções entre usuários de drogas injetáveis, a epidemia se estabilizou consideravelmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

No Brasil, de 1980 a junho de 2009, foram notificados 462.237 casos de Aids no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e a região Sudeste foi responsável pelo maior número de casos (59%) e maior número de óbitos (66%). A região Centro-Oeste registrou 31.011 casos, os quais correspondem a 6% do total, e teve 5% dos óbitos declarados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Apesar de algumas regiões apresentarem tendência de crescimento da taxa de incidência, a região Centro-Oeste tem tido redução desta taxa desde 2004 e estabilização do coeficiente de mortalidade por Aids (BRASIL, 2009a). O coeficiente de mortalidade por Aids em indivíduos menores de cinco anos no Brasil apresentou declínio de cerca de 62,5%, passando de 1,6 por 100.000 habitantes em 1998 para 0,6, em 2008 (BRASIL, 2009b).

Em Mato Grosso do Sul, durante o período de 1997 a 2009, foram notificados em média 274,5 casos de Aids por ano. Campo Grande registrou, no mesmo período, média de 161,4 casos por ano, sendo responsável por aproximadamente 59% dos casos do estado (BRASIL, 2010a).

Quanto à transmissão vertical do HIV, o primeiro caso foi notificado em 1985 na região sul do país (BRASIL, 2011) e, considerando o território nacional, 12.463 casos foram notificados durante o período de 1980 a junho de 2009 (BRASIL, 2009c). Antes da introdução da profilaxia com antirretrovirais, a taxa de transmissão vertical do HIV no estado de São Paulo era de 16% (TESS *et al.*, 1998). Em 2004, um estudo realizado em 20 estados e em Brasília descreveu a taxa de transmissão vertical em 6,8% (SUCCI, 2007). No estado de Mato Grosso do Sul, durante os anos de 1990 a 2009, foram identificados em média sete casos de transmissão vertical por ano, com pico em 1998 quando foram notificados 17 casos. A capital do Estado registrou, neste período, média de quatro casos por ano (BRASIL, 2010a).

Em relação à cobertura profilática da transmissão vertical, estudo prospectivo conduzido entre maio de 1996 e outubro de 2001 no centro de referência para atendimento de gestantes HIV em Campo Grande descreveu uso do protocolo ACTG 076 em 80% das gestantes com 100% de adesão (DAL FABRO *et al.*, 2005). O protocolo ACTG 076 foi um estudo clínico multicêntrico, conduzido pelo Grupo de Estudos Clínicos de Aids Pediátrica (*Pediatric AIDS Clinical Trials Group*), realizado nos Estados Unidos e França sobre segurança e eficácia do uso de zidovudina na prevenção da transmissão materno-infantil do HIV (CONNOR *et al.*, 1994). Considerando todo o país, a cobertura profilática durante o parto passou de 46,6% em 2003 para 50,0% em 2009 (BRASIL, 2009b).

O número de pessoas vivendo com HIV mundialmente continua crescendo e em 2009 chegou a aproximadamente 33,3 milhões (31,4 milhões – 35,3 milhões) (WORLD HEALTH ORGANIZATION UNAIDS, 2010). Esse total é 10% maior que o observado no ano 2000 e a prevalência é aproximadamente três vezes maior que em 1990 (WORLD HEALTH ORGANIZATION UNAIDS, 2009). O aumento da sobrevivência dos pacientes soropositivos é decorrente dos efeitos benéficos da terapia antirretroviral e do crescimento populacional. Além do tratamento, a terapia antirretroviral também teve impacto significativo na prevenção de novas infecções em crianças, uma vez que mais gestantes HIV-positivas tiveram acesso a estes

medicamentos. Com isso, cerca de 200.000 novas infecções em crianças foram evitadas desde 2001 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

No Brasil, o Projeto Nascer-Maternidades, lançado em 2002 pelo programa Nacional de DST/Aids, fornece leite maternizado artificial para o recém-nascido exposto ao HIV, os testes rápidos para diagnóstico de HIV em gestantes e tratamento antirretroviral profilático nas maternidades cadastradas. Este projeto tem como um dos objetivos gerais a redução da transmissão vertical do HIV no país (BRASIL, 2002).

2.2 HIV

Os isolados do HIV são atualmente agrupados em dois tipos, HIV tipo 1 (HIV-1) e HIV tipo 2 (HIV-2). Mundialmente, o principal agente da Aids é o HIV-1. O HIV é da família *Retroviridae* e gênero *Lentivirus* (BARRE-SINOUSI *et al.*, 1983). A progressão crônica da doença é característica das infecções com lentivírus, com longo período de latência clínica, replicação viral persistente e envolvimento do sistema nervoso central (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010).

Quatro grupos genotipicamente diferentes do HIV-1 são reconhecidos atualmente, grupo M (*main*), grupo O (*outlier*), grupo N (*new*) e grupo U (*unclassified*). Doze subtipos do grupo M, seis subsubtipos e diversas formas recombinantes circulantes (CRFs) estão descritas (MANGANO, 2007).

2.2.1 Organização estrutural

O vírus da imunodeficiência humana é um retrovírus esférico de aproximadamente 100 nm de diâmetro, formado por três estruturas sobrepostas, sendo um envelope externo rico em lipoproteína, uma matriz esférica e um capsídeo cônico (Figura 1). A membrana externa contém trimers de glicoproteínas gp120 na superfície acompanhadas de glicoproteínas gp41 na transmembrana. A proteína da matriz (p17) fica ancorada na parte interna da membrana lipoproteica viral. O capsídeo

contém duas fitas simples de RNA linear, as proteínas acessórias Vpr, Nef, Vif e as enzimas transcriptase reversa, capaz de transcrever DNA a partir de RNA, integrase, responsável pela integração do DNA viral no cromossomo da célula hospedeira, e protease, responsável por clivar as longas cadeias polipeptídicas precursoras de Gag e Pol que irão originar as proteínas individuais constituintes do novo vírus (USUGA *et al.*, 2009). A proteína Vpr contribui para o transporte do DNA pró-viral para o núcleo da célula infectada (FRANKEL, YOUNG, 1998), Nef colabora para a redução dos níveis celulares de CD4, MHC classe I (ALI *et al.*, 2009) e MHC classe II (FRANKEL, YOUNG, 1998) e Vif está associada à infectividade viral e ao controle da produção das partículas virais infecciosas (CLEMENTS, PAYNE, 1994).

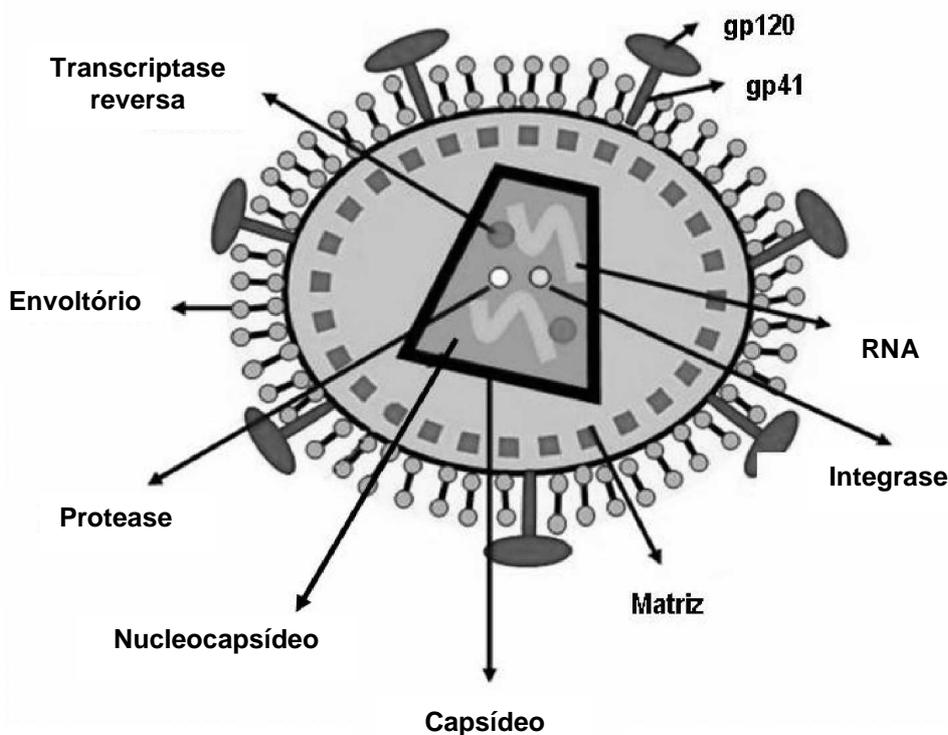


Figura 1 – Estrutura esquemática do HIV-1. Fonte: USUGA *et al.*, 2009.

O genoma do retrovírus é caracterizado pela presença dos genes estruturais *gag*, *pol* e *env* e pela complexa combinação de outros genes regulatórios/acessórios codificados por este genoma (Figura 2). Os genes regulatórios do HIV-1 e HIV-2 são os mesmos, *tat* e *rev*, e estão relacionadas com a regulação da expressão gênica. Já os genes acessórios diferem nos dois vírus, sendo que no HIV-1 são *nef*, *vpr*, *vpu* e *vif* e no HIV-2 são *nef*, *vpr*, *vpx* e *vif* (USUGA *et al.*, 2009). Quanto à função dos genes estruturais, a região *gag* codifica as proteínas estruturais internas p17, p24,

p7 e p6, a região *pol* codifica as enzimas essenciais para a replicação viral, protease, transcriptase reversa e integrase e a região *env* é responsável pela codificação das glicoproteínas do envelope viral, gp120 e gp41 (FRANKEL, YOUNG, 1998). O gen *tat* codifica a proteína Tat e o gen *rev* codifica a proteína Rev, sendo que ambas estão envolvidas na regulação da expressão gênica do HIV (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010). A proteína transmembrana Vpu diminui a expressão de CD4, MHC classe II e promove a liberação dos novos vírions (HUSSAIN *et al.*, 2008).

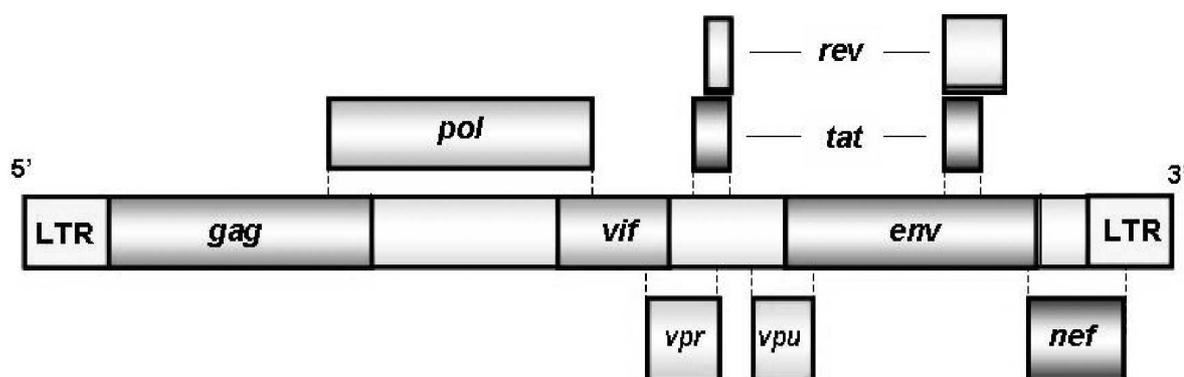


Figura 2 – Organização do genoma do HIV. Fonte: USUGA *et al.*, 2009.

2.2.2 Replicação viral

O ciclo de replicação do HIV é composto de seis passos: adsorção, fusão e entrada; desnudamento ou desencapsulamento; transcrição reversa; integração do DNA viral no cromossomo do hospedeiro; síntese de proteína e montagem; brotamento do vírion. A adsorção do vírion à superfície da célula alvo ocorre por meio da interação do domínio extracelular da glicoproteína viral gp120 e de receptores celulares específicos, principalmente CD4. Entretanto, para a entrada na célula o HIV necessita de correceptores, sendo CCR5 e CXCR4 os principais identificados para o HIV-1 (SIERRA, KUPFER, KAISER, 2005). O CCR5 está predominantemente envolvido na transmissão do HIV-1, sendo que vários sítios polimórficos da região regulatória do CCR5 influenciam na patogênese deste vírus (MANGANO, 2007).

O processo de entrada na célula ocorre por meio da fusão do envelope viral com a membrana celular e é facilitado pela exposição do domínio de fusão da glicoproteína gp41 (YANG *et al.*, 2001) e pela conexão do interior do vírion com o citoplasma da célula alvo (YANG *et al.*, 2005).

O próximo passo é o desnudamento, etapa de liberação do conteúdo do capsídeo para o citoplasma, seguido da transcrição reversa do genoma viral RNA para uma fita dupla de DNA pró-viral (FRANKEL, YOUNG, 1998). O DNA pró-viral é transportado para o núcleo celular por meio de um poro celular após a formação de um complexo nucleoproteico de pré-integração com proteínas virais e celulares (SUZUKI, CRAIGIE, 2007). Após o transporte, a dupla fita de DNA linear é inserida no cromossomo do hospedeiro pela ação da enzima integrase e ocorrem as primeiras transcrições do DNA pró-viral para RNAs virais genômico e mensageiro, os quais serão transportados por meio da membrana do núcleo. O RNA viral, após migrar para o citoplasma, codifica as poliproteínas que darão origem às proteínas virais do novo vírus. As proteínas codificadas pelos genes *pol* e *gag* iniciam a formação do núcleo do HIV, o qual também irá conter enzimas virais, RNA genômico e compostos celulares (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010). O novo HIV imaturo sai da célula por brotamento, processo que ativa a enzima protease para o processamento das proteínas virais e leva à formação das partículas virais maduras e infecciosas (SIERRA, KUPFER, KAISER, 2005).

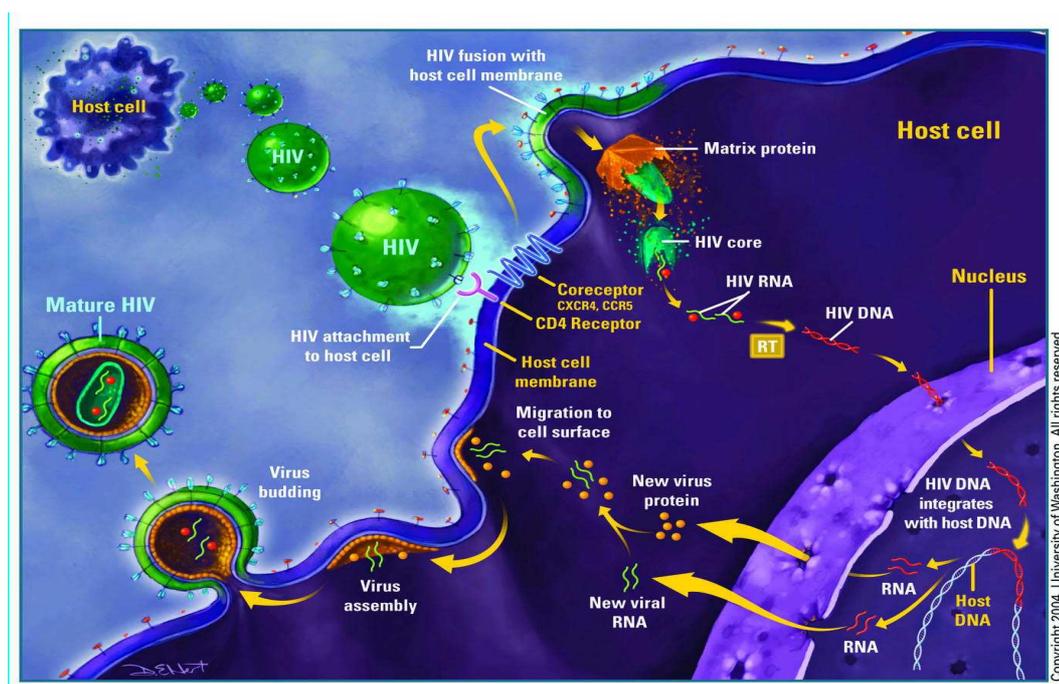


Figura 3 – Replicação do HIV. Fonte: http://www.nwabr.org/education/pdfs/hiv_lifecycle.jpg

2.2.3 HIV e sistema imune

Desde os primeiros casos de infecção pelo HIV foi evidente o comprometimento imunológico dos pacientes e a predisposição a neoplasias e infecções (CHRISTO *et al.*, 2005), sendo o linfócito T CD4⁺ o alvo principal do HIV (FAUCI *et al.*, 1996). Entretanto, o HIV também infecta e se replica em macrófagos, monócitos, células multinucleadas da glia, entre outras (PEÇANHA, ANTUNES, TANURI, 2002).

Os linfócitos T citotóxicos e as células *natural killers* (NK) são os mecanismos específicos que protegem o organismo quando este é infectado, mas durante a evolução da Aids ocorrem alterações que impedem a ação destes tipos celulares (BUKOWSKI *et al.*, 1985). Parece que a alteração na produção de citocinas pelos linfócitos T CD4⁺ pode contribuir para a disfunção de células efetoras como os linfócitos T CD8⁺, células NK, linfócitos B e algumas funções dos macrófagos (SHEARER, CLERICI, 1991).

Quanto à destruição das células T CD4⁺, esta pode ocorrer por ação direta do vírus ou de forma indireta, por meio de mecanismos imunológicos, sendo que ambos os mecanismos contribuem na patogênese do HIV-1. A ação direta do vírus promove a fusão entre células infectadas e não infectadas, enquanto a ação indireta provoca a morte celular individual (GROUX *et al.*, 1992). A tentativa de conter a replicação viral por meio da ativação dos linfócitos T CD4⁺, de forma contrária ao que se pretende, favorece a infecção e disseminação do HIV. Ainda, o progressivo esgotamento do mecanismo de seqüestro dos linfócitos T CD4⁺ pelas células dendríticas se associa a maior replicação viral (PANTALEO, GRAZIOSI, FAUCI, 1993). Assim, a Aids envolve um processo de imunoativação que produz benefícios iniciais, cujo resultado é contrário ao que se pretendia em situações crônicas.

A replicação viral aumentada, a ativação dos mecanismos de morte celular programada e a desregulação das respostas imunes conduz ao colapso do sistema imune, provocando forte imunodepressão e conseqüente aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas (SAFRIT JT, KOUP, 1995) e progressão para a Aids. A evolução varia desde progressão rápida até não-progressão (BRASIL, 2004). Na progressão rápida ocorre o aparecimento precoce de doenças oportunistas juntamente com sinais e sintomas característicos, enquanto na progressão lenta o

paciente se mantém assintomático ou oligossintomático durante vários anos. Pacientes infectados com HIV por transmissão vertical em progressão rápida apresentam doenças oportunistas nos primeiros anos de vida (RICH *et al.*, 2000).

2.3 Fármacos antirretrovirais

Atualmente, a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) é a principal forma de combate ao HIV. Composta pelas principais classes de medicamentos antirretrovirais, a terapia HAART é a utilização de três fármacos ou mais, sendo preferencialmente dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN) e um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN) ou um inibidor de protease (IP). Esta terapia é conduzida de acordo com o aparecimento de resistência, toxicidade e comorbidades (BRASIL, 2009d). O uso de HAART permite manter níveis extremamente baixos ou até indetectáveis de partículas virais circulantes, situação que está diretamente relacionada com o adiamento do desenvolvimento da Aids (CHUN *et al.*, 1997).

Este avanço terapêutico proporciona o aumento da expectativa de vida de pacientes soropositivos, mas não a erradicação do HIV, os quais permanecem em linfócitos T de “memória”. Quando a terapia antirretroviral é descontinuada ou surgem mutações que conferem ao vírus resistência aos fármacos utilizados, os vírus presentes nos linfócitos T de “memória” continuam se replicando. Assim, o desenvolvimento contínuo de novos compostos com ação inibitória sobre as diversas etapas do ciclo replicativo do HIV tem sido continuamente pesquisados para oferecer opções de fármacos ativos contra cepas de HIV resistentes aos quimioterápicos disponíveis (ALCAMI, 2004). Além do desenvolvimento de resistência, a baixa adesão dos pacientes ao tratamento, os efeitos adversos dos antirretrovirais e as interações medicamentosas, resultando em toxicidade severa, também exigem a busca por novas classes de antirretrovirais (GARDNER *et al.*, 2009; KOZAL, 2009).

Inibidores da entrada do vírus na célula e um inibidor de integrase foram recentemente introduzidos no arsenal terapêutico anti-HIV (BRASIL, 2009d). Alguns extratos e substâncias isoladas de plantas estão sendo estudados devido a ação

inibidora da montagem do genoma e proteínas virais, maturação final e liberação das partículas virais maduras. Além da ação típica sobre as principais enzimas do HIV, muitos produtos naturais possuem ação em outras etapas do ciclo viral, resultando em inibição da replicação viral (FERREIRA, RIFFEL, SANT'ANA, 2010).

Vários produtos naturais contra o HIV estão sendo testados, alguns dos quais já apresentaram comprovada eficácia clínica, inclusive contra cepas resistentes aos antirretrovirais tradicionais. Contudo, faz-se necessário ampliar o leque de alternativas terapêuticas, buscando sempre novos princípios ativos eficientes, dada a grande capacidade mutagênica destes vírus (FERREIRA, RIFFEL, SANT'ANA, 2010).

2.3.1 Inibidores de transcriptase reversa

2.3.1.1 Análogos de nucleosídeos/ nucleotídeos

Após a identificação da família do HIV, a inibição da enzima transcriptase reversa se tornou o alvo terapêutico para o tratamento da infecção por este vírus. O medicamento zidovudina (AZT), inicialmente utilizado como agente antitumor, foi testado e apresentou atividade inibitória contra HIV-1 *in vitro*, tornando-se o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da infecção por HIV (TANTILLO *et al.*, 1994).

O sucesso da zidovudina levou a avaliação de outros análogos de nucleosídeos e resultou na aprovação de cinco inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) (USA, 2010). Os medicamentos desta classe agem interferindo na replicação do HIV-1 pela inibição competitiva da transcriptase reversa, impedindo a retrotranscrição do RNA viral para DNA pró-viral e levando ao término da cadeia de DNA pró-viral do HIV-1 (RICHMAN, 2001). Essa inibição competitiva envolve a fosforilação intracelular dos medicamentos ITRN, os quais são convertidos à forma 5'-trifosfato para atuarem como um inibidor competitivo ou um substrato alternativo da transcriptase reversa. Com a incorporação do trifosfato ativo à cadeia de DNA viral, a continuidade do crescimento desta cadeia se torna

impossível e por isso os ITRN são chamados terminadores de cadeia (DE CLERCQ, 1995).

Atualmente, os medicamentos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos disponíveis para tratamento de Aids são zidovudina (AZT), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC) e entracitabina (ETB). O medicamento zalcitabina (ddC), também ITRN e anteriormente disponível, teve sua fabricação descontinuada. O tenofovir (TDF) é o único medicamento representante dos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos.

2.3.1.2 Não análogos de nucleosídeo

A enzima transcriptase reversa possui ainda um sítio de ligação alostérico que é alvo dos inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) (PEÇANHA, ANTUNES, TANURI, 2002). Devido à interação dos ITRNN com esse sítio alostérico da enzima, não é necessário que os fármacos desta classe sofram fosforilação para serem ativos (DE CLERCQ, 1995). O mecanismo de ação dos ITRNN envolve o reposicionamento do sítio ativo, promovendo uma alteração estrutural da enzima a uma conformação inativa (ESNOUF *et al.*, 1995; RICHMAN, 2001).

Um dos problemas com os medicamentos representantes desta classe é que as mutações que geram resistência a um ITRNN inviabilizam a terapia com os demais medicamentos da classe, pois apesar de estruturalmente diversificados todos têm características comuns em sua ação inibitória (ERICKSON; BURT, 1996; YANG *et al.*, 2001). Apesar disso, a etravirina (ETR) foi aprovada pelo FDA no início de 2008 e está disponível no Brasil.

Nevirapina (NVP) foi o primeiro ITRNN a ter o registro aprovado, em 1996, e efavirenz (EFV) o segundo, em 1998. O medicamento delavirdina (DLV), também ITRNN, foi aprovado em 1997, mas teve sua fabricação descontinuada. O benefício desta classe de antirretrovirais é a maior comodidade posológica obtida por meio da administração de menor número de comprimidos.

2.3.2 Inibidores de protease

A protease viral atua no processamento dos polipeptídeos gag e gag-pol, promovendo a maturação de proteínas virais e tornando-as funcionalmente infecciosas. Os inibidores de protease se ligam ao sítio ativo da enzima, onde a clivagem de proteínas ocorre, impedindo-a do corte e, assim, inativando a protease. Desta forma, os vírions produzidos são não infectivos pela impossibilidade de maturação (GONDA *et al.*, 1985; RICHMAN, 2001)

O primeiro inibidor de protease, saquinavir (SQV), foi aprovado pelo FDA em 1995 e, no ano seguinte, ritonavir (RTV) e indinavir (IDV). Em 1997, nelfinavir (NFV) foi aprovado como o primeiro inibidor de protease para uso pediátrico. Atualmente, este medicamento está suspenso no Brasil por tempo indeterminado devido à detecção de contaminação por etilmetanosulfato (EMS), uma impureza relacionada ao processo de fabricação do nelfinavir. Dados de estudos com animais indicam que o EMS é teratogênico, mutagênico e carcinogênico, sendo considerado um carcinógeno humano potencial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

O medicamento amprenavir (APV) foi aprovado em 1999 e está disponível somente em solução oral. Em 2000, lopinavir (LPV) em associação com ritonavir (RTV) teve sua aprovação. O fosamprenavir (FPV) é um pró-fármaco do amprenavir e foi aprovado pelo FDA em 2003. A introdução do uso de fosamprenavir possibilitou a redução do número de comprimidos administrados diariamente (LALEZARI *et al.*, 2003; USA, 2010). O tipranavir (TPV) teve sua aprovação em 2005 (USA, 2010), mas somente há poucos meses foi disponibilizado para tratamento da infecção por HIV no Brasil.

Causando menos lipodistrofia e hipercolesterolemia, o atazanavir (ATV) teve sua aprovação em 2003 e foi o primeiro medicamento dose única para uso pediátrico (USA, 2010). Atualmente, estão disponíveis outros medicamentos dose única, mas para uso em adultos (BRASIL, 2008). Em 2006, darunavir (DRV) completou o arsenal de inibidores de protease disponíveis até o momento (USA, 2010).

A dificuldade para prescrição de inibidores de protease para crianças é a limitada disponibilidade de formulações adequadas para esta população, como soluções prontas ou pó para reconstituição. Quando disponíveis, a palatabilidade

dos medicamentos é inadequada, a posologia é rigorosa e exige a administração com alimentos (GAVIN; YOGEV, 2002).

2.3.3 Inibidores da entrada do vírus na célula

2.3.3.1 Inibidor de fusão

O processo de infecção pelo HIV é mediado pela ligação da gp120 ao receptor CD4 (WU *et al.*, 1996), a qual induz uma alteração conformacional que possibilita a ligação do vírus a um segundo receptor (CCR5 ou CXCR4) (KWONG *et al.*, 1998). Essa ligação ao correceptor permite a acoplagem da gp41 à célula e a entrada do material genético viral na célula.

A enfuvirtida (T-20), único representante desta classe, foi introduzida no mercado em 2003. Este medicamento se liga à conformação transitória da porção de fusão da gp41, evitando assim a completa mudança conformacional necessária para a fusão das membranas viral e celular (JEGEDE *et al.*, 2008; KILBY *et al.*, 1998). Enfuvirtida, quando combinado com outros agentes antirretrovirais, é indicado para pacientes infectados pelo HIV-1 cujo tratamento com outras drogas falharam. Apesar dos benefícios terapêuticos desta nova droga, ela deve ser necessariamente administrada por via subcutânea, duas vezes ao dia e sua fabricação tem custo elevado (KILBY *et al.*, 2002).

2.3.3.2 Inibidor de CCR5

A entrada do HIV nas células do hospedeiro envolve várias etapas, incluindo interações moleculares entre glicoproteínas do envelope viral com receptores e correceptores da superfície das células T. Dentre os 12 correceptores conhecidos, o principal receptor de quimiocinas ativo na internalização do HIV-1 é o CCR5. Os agentes antivirais capazes de se ligar a esse receptor inibem o processo de entrada

do vírus nas células pelo bloqueio do CCR5 (MOJTAHEDI, 2006). Atualmente, o único representante desta classe é o medicamento Maraviroque (MVC), lançado no mercado farmacêutico em 2007 (YOST; PASQUALE; SAHLOFF, 2009).

Nos estudos fase 3, o maraviroque não alcançou critérios de potência, durabilidade e conveniência requeridos para os tratamentos de primeira linha e por isso não é indicado para início de terapia em pacientes infectados pelo HIV virgens de tratamento (VANDEKERCKHOVE; VERHOFSTEDE; VOGELAERS, 2009). Entretanto, em associação com outros antirretrovirais, o maraviroque é uma alternativa terapêutica para pacientes infectados por vírus resistentes às múltiplas classes disponíveis. É aconselhável a realização de exames para determinação do tropismo viral por CCR5 antes do início da terapia com maraviroque, uma vez que este não será eficiente para pacientes com tropismo por CXCR4 (YOST; PASQUALE; SAHLOFF, 2009).

Devido à ausência de informações sobre segurança do uso deste fármaco em longo prazo, não é recomendado o tratamento de pacientes menores de 16 anos, gestantes e adultos virgens de tratamento (YOST; PASQUALE; SAHLOFF, 2009).

2.3.4 Inibidor de Integrase

A integrase é uma enzima que promove a integração do DNA pró-viral ao cromossomo do hospedeiro (BROWN, 1990) e apesar de vários compostos apresentarem atividade contra o HIV, poucos têm a capacidade de prevenir o processo de integração após a formação do chamado complexo pré-integrativo. Atualmente, o Raltegravir (RAL) é o único antirretroviral inibidor da enzima integrase (PEÇANHA, ANTUNES, TANURI, 2002), o qual teve sua aprovação em 2007.

A vantagem desta classe de medicamentos é que a integrase é altamente conservada, o que diminui o aparecimento de resistência viral (COS *et al.*, 2004).

2.4 Terapia antirretroviral

Desde que o Grupo de Trabalho em Terapia Antirretroviral e Manejo Médico de Crianças Infectadas pelo HIV (*Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children*) instituiu em 1993, nos Estados Unidos, as diretrizes iniciais sobre o uso de agentes antirretrovirais em pacientes pediátricos infectados pelo HIV, grandes avanços ocorreram no gerenciamento médico. Esses avanços resultaram especialmente na redução da mortalidade dessas crianças em mais de 80% (OLESKE, 2006).

Outra importante colaboração foi dada pelo Grupo de Estudos Clínicos de Aids Pediátrica em novembro de 1994, cujos trabalhos concluíram que a administração de zidovudina para a gestante com Aids antes e durante o parto, mesmo sem tratamento com antirretrovirais durante a gestação, e a administração de terapia antirretroviral para o recém-nascido durante seis semanas reduzia em aproximadamente dois terços a infecção transversal pelo HIV (CONNOR *et al.*, 1994).

Em virtude da replicação acelerada, o HIV consegue desenvolver rápida resistência aos antirretrovirais, enquanto interrupções da replicação do HIV diminuem drasticamente as concentrações do vírus no plasma. Essas descobertas levaram às mudanças atuais de conduta terapêutica, ou seja, o uso de antirretrovirais associados para alcançar maior eficácia e retardar o surgimento de resistência pelo vírus (GREENE *et al.*, 2008). Ainda em meados da década de 90, a introdução de terapia combinada, incluindo inibidores de protease, foi avaliada entre crianças e adolescentes e associada com uma redução estimada de 67% do risco de morte, aumento do crescimento (BUCHACZ *et al.*, 2001) e melhora da função imunológica (MELVIN *et al.*, 1997; WIZNIA *et al.*, 2000). A redução do risco foi similar entre todos os sujeitos da pesquisa independente de idade, sexo, porcentagem de linfócitos CD4+, nível educacional de pais ou cuidadores e raça ou grupo étnico (GORTMAKER *et al.*, 2001).

No Brasil, o avanço veio em novembro de 1996, quando o governo sancionou a Lei nº 9.313 que garante o acesso à terapia antirretroviral sem nenhum custo para todos os cidadãos brasileiros que vivem com Aids (BRASIL, 2010b). Assim, a partir de 1997, a terapia antirretroviral, incluindo os inibidores de protease, foi disponibilizada efetivamente para a população brasileira por meio da dispensação desses medicamentos pela rede pública de saúde (TEIXEIRA, VITÓRIA, BARCAROLO, 2004).

A iniciativa brasileira constitui o acesso à terapia antirretroviral mais completa do mundo, considerando os países de classe média. Além dos medicamentos, também estão disponíveis para estes pacientes a realização de contagem de células CD4 e carga viral e, no caso de falha clínica ou virológica, o teste de genotipagem viral. O trabalho desenvolvido no Brasil é considerado de sucesso por incluir a produção nacional de medicamentos genéricos, a integração de testagem voluntária e aconselhamento com tratamento e cuidado e a entrega de medicamentos através de uma rede de instalações públicas (HACKER *et al.*, 2007).

O primeiro Consenso sobre Terapia Antirretroviral para Crianças infectadas pelo HIV foi elaborado em 1997 com participação do Grupo Assessor de Terapêutica Antirretroviral em Crianças. Este documento tinha apenas dez páginas e foi elaborado em virtude da necessidade de rever e sistematizar os avanços obtidos até aquele momento e registrar o consenso nacional sobre questões complexas (BRASIL, 1997).

O consenso seguinte foi disponibilizado em 1998 e intitulado Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças. Esta versão comenta sobre o fim da monoterapia e o advento da terapia combinada de dois ou três antirretrovirais, apesar de recomendar que o uso não fosse generalizado devido ao risco de seleção de cepas do HIV resistentes (BRASIL, 1998). As versões seguintes abordaram questões de adesão, padrão de progressão da doença, itens a serem avaliados para decidir sobre a época de início do tratamento e todos os temas envolvendo os medicamentos prescritos para pacientes HIV/Aids, como disponibilidade de novas classes antirretrovirais e novos medicamentos, liberação destes para uso em pediatria, novas indicações e esquemas antirretrovirais, mudança de esquema terapêutico, tratamento e profilaxia das infecções associadas à Aids.

A versão disponibilizada em 2007 incluiu item específico sobre atenção aos adolescentes e os novos critérios para indicação de realização dos testes de genotipagem do HIV em pediatria. Esses critérios sugerem a realização de genotipagem antes do início do tratamento de crianças menores de 12 meses, nascidas de mães já expostas aos antirretrovirais no pré-natal ou no parto e que tenham indicação imediata de terapia antirretroviral; e em pacientes com falha terapêutica virológica, imunológica ou clínica (BRASIL, 2006). As recomendações vigentes são do guia de 2009, sendo esperado para este ano um novo guia terapêutico.

Apesar dos benefícios, os riscos da terapia contínua em crianças e adolescentes levam à necessidade de vigilância aumentada e considerações sobre o risco/benefício da intervenção agressiva dos antirretrovirais. Em adultos, o uso de terapias combinadas, incluindo inibidores de protease, tem sido associado com hiperglicemia, hiperlipidemia, lipodistrofia (TSIODRAS *et al.*, 2000) e perda de minerais ósseos incluindo osteonecrose. A ocorrência de tais complicações em crianças já foi documentada (ARPADI *et al.*, 2001; GAUGHAN *et al.*, 2001).

O uso de antirretrovirais não garante bons resultados e pode levar a dois tipos de respostas: sucesso ou falha terapêutica. É considerado sucesso a sustentação de carga viral indetectável, associada à restauração e preservação da capacidade imunológica e à ausência ou resolução de sintomatologia relacionada à infecção pelo HIV. Já a falha terapêutica é o aumento da replicação viral, associada ou não à falha imunológica e a falha clínica. A falha imunológica acontece por resposta incompleta, número de CD4 sem aumento após 12 meses de tratamento, ou deterioração imune, queda do valor de CD4. A falha clínica caracterizada pela deterioração neurológica progressiva, falha no crescimento e ocorrência de infecções graves ou recorrentes ou associadas à Aids após uso de antirretroviral por pelo menos seis meses. A má adesão é a principal causa de falha terapêutica, mas pode ocorrer em pacientes aderentes com problemas de absorção, interação medicamentosa e resistência (BRASIL, 2009d). A resistência irá ocorrer em consequência da falha terapêutica relacionada à adesão ou como causa da falha terapêutica, devido ao longo tempo de contato do vírus com os medicamentos (DIAZ; DEL BIANCO, 2003).

2.5 Resistência viral

Embora a disponibilidade da terapia antirretroviral ofereça vantagens indiscutíveis para o indivíduo, deve-se considerar o risco da disseminação de variantes resistentes do HIV (BASTOS; HACKER, 2006; PETERSEN; BOILY; BASTOS, 2006). Essas variantes podem resultar da resistência medicamentosa primária, ou transmitida, sendo aquela que ocorre entre os pacientes recentemente

infectados com o HIV-1 e sem tratamento prévio ou da resistência secundária, desenvolvida em resposta ao tratamento antirretroviral (DIAZ; DEL BIANCO, 2003).

Bebês podem ter risco aumentado de infecção por HIV-1 resistente aos antirretrovirais quando a mãe abriga tais vírus ou quando a pressão medicamentosa durante a profilaxia da gestante não é adequada. A transmissão vertical do HIV resistente aos medicamentos foi primeiramente relatada esporadicamente. Poucos anos atrás, Delaugerre *et al.* (2009) publicaram um estudo realizado na França envolvendo pacientes nascidos entre janeiro de 1997 e dezembro de 2004 relatando detecção de resistência em 20% dos recém-nascidos. Estudo de coorte realizado com pacientes pediátricos do estado do Rio de Janeiro descreveu ausência de mutações entre pacientes pediátricos virgens de tratamento e altas taxas de prevalência de mutações entre crianças em uso de terapia antirretroviral (MACHADO *et al.*, 2005).

A resistência aos antirretrovirais foi avaliada em usuários de drogas injetáveis virgens de tratamento na cidade do Rio de Janeiro, considerando os momentos pré e pós-HAART. A análise genotípica revelou a presença de mutações primárias de protease em 7,9% do grupo pós-HAART e alta frequência de mutações secundárias (84,2%). No grupo pré-HAART, maior frequência de mutações de transcriptase reversa foi observada (22,2%) e ausência de mutações primárias de protease foram encontrados (MAIA-TEIXEIRA *et al.*, 2006).

A revisão sobre resistência viral no Brasil realizada por Petersen, Boily e Bastos (2006) menciona previsões sombrias de uma disseminação incontrolável de cepas virais resistentes associadas com o lançamento do programa brasileiro de acesso universal, as quais felizmente não se materializaram. Apesar disso, o risco de resistência existe e pode limitar as opções de terapia antirretroviral, aumentar o tempo para a obtenção da supressão virológica ou estar associado à subsequente falha virológica de tratamento (GRANT *et al.*, 2002). Neste sentido, o teste de genotipagem auxilia para a escolha da conduta terapêutica, principalmente no tratamento de crianças, sendo necessário apenas conhecimento para a correta interpretação do resultado (DIAZ; DEL BIANCO, 2003). Devido ao risco da transmissão vertical de HIV resistente, os pacientes pediátricos formam o único grupo para o qual está autorizada a realização do teste de genotipagem antes do início de TARV, possibilitando a indicação precisa dos medicamentos a serem utilizados (BRASIL, 2009d).

Após a criação da Rede Nacional de Genotipagem (Renageno), implantada pela Coordenação Nacional de DST/Aids para executar e interpretar exames de pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde, uma das principais realizações do programa brasileiro tem sido o monitoramento da emergência e eventual transmissão de cepas resistentes (BASTOS; HACKER, 2006; PETERSEN; BOILY; BASTOS, 2006). Infelizmente a resistência primária tem aumentado mundialmente, sendo que nos Estados Unidos passou de 3,5% em 1998 para 14% em 2000, enquanto no Brasil subiu de 3,5% em 1997 para 7% em 2000 (DIAZ; DEL BIANCO, 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos de pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical, que fizeram uso de terapia antirretroviral e foram atendidos nos serviços de referência de Campo Grande no período de 1993 a 2009.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever os dados demográficos e laboratoriais de pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical;
- b) Descrever os esquemas terapêuticos utilizados em pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical e seus respectivos desfechos;
- c) Descrever a resistência viral na população estudada segundo o esquema antirretroviral utilizado.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de estudo epidemiológico, descritivo com coleta de dados de modo transversal envolvendo pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical, atendidos nos centros de referência de Campo Grande durante os anos de 1993 a 2009 e que fizeram uso de antirretrovirais.

4.2 Local da pesquisa

O presente estudo foi realizado nos serviços ambulatoriais de referência em infectologia de Campo Grande, os quais são Centro de Doenças Infecciosas e Parasitárias (CEDIP) da Prefeitura Municipal de Campo Grande e Hospital-Dia Professora Esterina Corsini (HDEC).

O CEDIP é composto pelo Hospital-Dia, pelo Serviço de Atendimento Especializado (SAE) e pelo Atendimento Domiciliar Terapêutico (ADT). Este complexo é o centro municipal de referência para o tratamento de todas as doenças infecciosas e parasitárias, incluindo HIV/Aids. O CEDIP atende a demanda encaminhada das unidades de saúde, dos hospitais da capital e do interior do estado, bem como da saúde privada.

O Hospital-Dia Professora Esterina Corsini é sede do serviço de doenças infecciosas e parasitárias do Núcleo Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. O hospital-dia atende os pacientes encaminhados das unidades de saúde, dos hospitais da capital e do interior do estado que necessitam de acompanhamento ambulatorial especializado e internação-dia.

Mato Grosso do Sul conta com Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) nos serviços de saúde que realizam ações de assistência, prevenção e tratamento das pessoas vivendo com HIV/Aids. No nosso Estado, essas unidades

estão localizadas nos Hospitais-Dia de Campo Grande e nos Serviços de Assistência Especializada (SAE) em HIV/Aids de Aquidauana, Bela Vista, Corumbá, Coxim, Dourados, Nova Andradina, Paranaíba e Três Lagoas.

4.3 Sujeitos e período da pesquisa

A população foi composta por pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical, com idade entre zero e 19 anos, atendidos nas duas unidades de referência de Campo Grande, MS, durante os anos de 1993 a 2009 e que fizeram uso de antirretrovirais.

Foram excluídos os pacientes expostos com indicação e prescrição de tratamento, mas que não fizeram uso dos antirretrovirais.

Três pediatras atenderam os pacientes incluídos e as condutas adotadas seguiam as recomendações vigentes do Ministério da Saúde descritas no guia de tratamento de crianças e adolescentes HIV.

4.4 Fonte de dados

Os pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical foram inicialmente identificados a partir de documentos de controle de dispensação da farmácia das unidades referência de Campo Grande, MS. Após identificação e autorização das instituições envolvidas, os dados foram coletados do prontuário dos pacientes que fizeram uso de antirretrovirais.

4.5 Procedimentos para coleta de dados

Foi construído para este estudo um formulário para a coleta de dados (Apêndice A), baseado na prática diária e na literatura, o qual foi preenchido com informações do prontuário dos pacientes que atendiam aos critérios de inclusão.

Foram coletados dados demográficos como idade, sexo, etnia e município de nascimento; informações sobre a terapia antirretroviral utilizada durante o acompanhamento dos pacientes nos serviços de referência de Campo Grande, incluindo resistência; quantificação da carga viral e linfócitos T-CD4+ anterior ao início da terapia antirretroviral e durante esta terapia; bem como o número de internações hospitalares.

A resistência foi avaliada segundo o resultado do teste de genotipagem, o qual permite a definição do padrão de sensibilidade e/ou resistência do vírus para os antirretrovirais testados. Atualmente, a resistência é verificada para os medicamentos das classes ITRN, ITRNN e IP. A genotipagem é realizada por meio do seqüenciamento do genoma viral presente no hospedeiro.

A contagem de CD4 é um marcador geral de imunocompetência. Contagem da carga viral é a quantificação do RNA do HIV-1 e é considerado o marcador laboratorial mais adequado para o monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais e para a avaliação da progressão da doença. Para fins de cálculo de mediana, resultados de CD4 inferiores ao limite mínimo foram considerados como 49 células/mm³.

Nenhum exame foi solicitado para a realização deste estudo, sendo utilizados os resultados dos exames laboratoriais de rotina dos serviços anteriormente citados. Quanto às internações, não foram consideradas aquelas em hospital-dia, aquelas para cirurgias corretivas e em decorrência de doenças não relacionadas à deficiência imunológica.

4.6 Organização e análise de dados

Os dados obtidos foram analisados utilizando os softwares Epi Info (versão 3.5.1, 2008) do CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008) e BioEstat versão 5.0 (AYRES *et al.*, 2007).

A associação entre as variáveis foi avaliada por meio de testes Qui-quadrado (χ^2) corrigido por Yates, Qui-quadrado (χ^2) de tendência e razão de prevalência (RP).

Para significância considerou-se o $p \leq 0,05$.

4.7 Aspectos Éticos

Este trabalho foi desenvolvido segundo as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional da Saúde. O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e iniciado após a aprovação. Sua realização foi autorizada pelas instituições envolvidas e está aprovado no CEP sob o nº 1689 (anexo A).

5 RESULTADOS

O estudo foi realizado a partir de 90 pacientes com idade entre zero e 19 anos e diagnóstico de infecção pelo HIV por transmissão vertical, atendidos nos centros de referência de Campo Grande. Destes, 12 foram excluídos por não terem iniciado terapia antirretroviral durante os anos de 1993 a 2009.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo suas características, Campo Grande – MS, 1993 – 2009

Características	n	Nº	%
Óbito	78		
Não		73	93,6
Sim		5	6,4
Local de acompanhamento	78		
CEDIP		64	82,1
HDEC		14	17,9
Naturalidade	78		
Mato Grosso do Sul		69	88,5
Outros Estados		9	11,5
Sexo	78		
Feminino		40	51,3
Masculino		38	48,7
Raça	78		
Branca		36	46,2
Parda		28	35,9
Idade dos pacientes vivos em 2009	73		
Entre 0 e 5 anos		6	8,2
Entre 6 e 10 anos		23	31,5
Entre 11 e 15 anos		33	45,2
Entre 16 e 19 anos		11	15,1
Carga viral inicial (cópias/ml)	77*		
< 500		8	10,4
Entre 500 e 9.999		11	14,3
Entre 10.000 e 99.999		28	36,4
> 100.000		30	39,0

Nota: * No prontuário de um paciente não havia o resultado de contagem de carga viral.

Quanto à idade dos pacientes que faleceram (5), um foi a óbito aos 11 anos, outro aos 10 anos, aos cinco anos e dois pacientes morreram aos quatro anos de idade.

A idade ao diagnóstico da infecção pelo HIV variou de dois a 132 meses de idade, sendo 38,84 meses \pm 33,32 meses a média (\pm DP) de idade ao diagnóstico (31,09 – 46,59 95%IC / CV 85,78%). A idade ao diagnóstico não constava no prontuário de dois pacientes.

Os valores de CD4 no início do acompanhamento variaram entre quatro e 3636 células/mm³, com mediana de 860 células/mm³. A carga viral inicial variou entre indetectável e 9.600.000 cópias/ml, mediana de 72.000 cópias/ml.

A respeito das características da terapia utilizada pelos pacientes acompanhados nos centros de referência em infectologia de Campo Grande (Tabela 2), a maioria dos pacientes infectados pelo HIV iniciou tratamento entre 12 e 35 meses de idade (24/30,8%) e utilizou dois esquemas antirretrovirais (21/26,9%). A idade máxima para início de tratamento foi de 11 anos e seis meses.

As duas (2,6%) crianças para as quais foi prescrito um antirretroviral, a zidovudina, iniciaram tratamento nos anos 1996 e 2000. As crianças (5/6,4%) que receberam quatro antirretrovirais como primeiro esquema iniciaram o tratamento em 2006 (1), 2007 (1) e 2009 (3).

Os pacientes que foram a óbito iniciaram seus tratamentos em 1998 (1), utilizando zidovudina e didanosina, e em 1999 (4) utilizando zidovudina e didanosina(3) e zidovudina, didanosina e nelfinavir (1).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo aspectos da terapia antirretroviral, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=78)

Aspectos da terapêutica	Nº	%
Faixa etária no início do tratamento com ARV		
Até 11 meses	15	19,2
Entre 12 e 35 meses	24	30,8
Entre 36 e 59 meses	18	23,1
Entre 60 e 119 meses	18	23,1
120 meses ou mais	3	3,8
Ano de início do tratamento antirretroviral		
1993	1	1,3
1996	3	3,8
1997	4	5,1
1998	10	12,8
1999	10	12,8
2000	6	7,7
2001	10	12,8
2002	5	6,4
2003	6	7,7
2004	5	6,4
2005	2	2,6
2006	6	7,7
2007	1	1,3
2008	3	3,8
2009	6	7,7
Número de esquemas ARV		
1	13	16,7
2	21	26,9
3	13	16,7
4	14	17,9
5	10	12,8
6	1	1,3
7	2	2,6
8	4	5,1

Nota: ARV= antirretroviral(is).

A terapia HAART foi prescrita para a metade dos pacientes no início do tratamento. Entretanto, considerando todos os esquemas utilizados independente do número de antirretrovirais, a associação de AZT e DDI (25/32,0%) foi a mais usada (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo o esquema antirretroviral inicial utilizado, Campo Grande – MS, 1993 – 2009

Esquema antirretroviral inicial	n	Nº	%
Monoterapia	2		2,6
AZT		2	100,0
Terapia Dupla	37		47,4
AZT/DDI		25	67,6
AZT/3TC		12	32,4
Terapia HAART	39		50,0
AZT/DDI/EFZ		10	25,6
AZT/DDI/NVP		8	20,5
AZT/DDI/NFV		5	12,8
AZT/3TC/EFZ		5	12,8
AZT/3TC/LPV/RTV		4	10,2
AZT/3TC/NVP		2	5,1
AZT/DDI/LPV/RTV		1	2,6
AZT/DDI/RTV		1	2,6
AZT/3TC/RTV		1	2,6
D4T/3TC/EFZ		1	2,6
D4T/3TC/NFV		1	2,6
Total		78	100,0

Nota: AZT – zidovudina, DDI – didanosina, 3TC – lamivudina, EFZ – efavirenz, NVP – nevirapina, NFV – nelfinavir, LPV – lopinavir, RTV – ritonavir, D4T – estavudina.

A maioria dos pacientes (40/51,3%) foi internado de uma a cinco vezes, um paciente (1,3%) foi internado 11 vezes e 31 (41,0%) pacientes nunca foram internados. A média de internações por paciente foi $1,7 \pm 2,39$ (\pm DP), mediana de 1,0. Dos cinco pacientes que foram a óbito, um foi internado oito vezes, outro teve seis internações, dois foram internados cinco vezes e um foi internado uma vez.

A terapia antirretroviral inicial não esteve associada à ocorrência ou não de internação (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo o esquema antirretroviral inicial e a necessidade de internação hospitalar, Campo Grande – MS, 1993 – 2009

TARV inicial	Internação						<i>p</i>	RP (IC 95%)
	Sim		Não		Total			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Mono ou Dupla	27	57,4	12	38,7	39	50,0	0,249	1,30 (0,89 – 1,90)
HAART	20	42,6	19	61,3	39	50,0		
Total	47	60,3	31	39,7	78	100,0		

Nota: RP = Razão de Prevalência; se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa. Teste Qui-quadrado corrigido por Yates.

Pacientes em terapia HAART necessitaram de menor número de esquemas (Tabela 5). Ainda, dos pacientes que iniciaram com monoterapia (2), um precisou de quatro esquemas e o outro de oito esquemas.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo a terapia antirretroviral inicial e o número de esquemas antirretrovirais utilizados, Campo Grande – MS, 1993 – 2009

Terapia Antirretroviral Inicial	Número de esquemas ARV						<i>p</i>	RP (IC 95%)
	Até 3		4 ou mais		Total			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Mono ou Dupla	17	43,6	22	56,4	39	50,0	0,005	0,57 (0,38 – 0,84)
HAART	30	77,0	9	23,0	39	50,0		
Total	47	60,3	31	39,7	78	100,0		

Nota: RP = Razão de Prevalência; se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa. Qui-quadrado corrigido por Yates.

Em 2009, a maioria dos pacientes estava em tratamento há mais de 10 anos. Apesar disso, não apresentaram carga viral inferior a 50 cópias/ml no último exame (Tabela 6). Apenas um paciente estava há 17 anos em terapia antirretroviral e tinha carga viral indetectável em seu último exame. O prontuário de três pacientes não continha informações sobre data de início do tratamento com antirretrovirais,

enquanto o prontuário de um paciente não apresentava nenhum resultado de contagem de carga viral e CD4.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo o tempo de uso da terapia antirretroviral e a carga viral indetectável no último exame, Campo Grande – MS, 1993 – 2009

Tempo de Tratamento	Carga viral indetectável						p	RP (IC 95%)
	Sim		Não		Total			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
≥ 1 ano e < 5 anos	9	53,0	8	47,0	17	22,7		1
≥ 5 anos e < 10 anos	15	53,6	13	46,4	28	37,3	0,141	0,99 (0,56 – 1,74)
≥ 10 anos	10	33,3	20	66,6	30	40,0		1,59 (0,81 – 3,12)
Total	34	45,4	41	54,6	75	100,0		

Nota: RP = Razão de Prevalência; se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa. Teste Qui-quadrado de tendência.

Em relação à genotipagem, 32 pacientes (41,0%) realizaram este exame, sendo que 28 (87,5%) apresentaram algum tipo de resistência. Destes, todos tinham menos que cinco anos quando iniciaram tratamento com antirretrovirais, estavam em 2009 a mais de cinco anos em uso desta terapia e utilizaram quatro esquemas ou mais (Tabela 7). Os pacientes que necessitaram de oito esquemas de antirretrovirais iniciaram com AZT em monoterapia (1), com AZT e DDI em terapia dupla (1) e com AZT, DDI e NVP em terapia tríplice (1).

Dentre os pacientes que não apresentaram resistência (4), dois tiveram amostra coletada para realização do teste de genotipagem antes de iniciar o uso de antirretrovirais e dois tiveram amostra coletada após o início do tratamento.

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo características do tratamento com antirretrovirais e o desenvolvimento de resistência viral, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=32)

Variáveis	Resistência					
	Sim		Não		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Faixa etária início da TARV						
Até 11 meses	7	100,0	-	-	7	21,9
Entre 12 e 35 meses	9	100,0	-	-	9	28,1
Entre 36 e 59 meses	6	100,0	-	-	6	18,7
60 meses ou mais	6	60,0	4	40,0	10	31,2
Tempo Total de Tratamento						
≥ 1 ano e < 5 anos	2	33,3	4	66,6	6	18,8
≥ 5 anos e < 10 anos	9	100,0	-	-	9	28,1
≥ 10 anos	17	100,0	-	-	17	53,1
Número de esquemas ARV						
1	1	33,3	2	66,6	3	9,4
2	7	87,5	1	12,5	8	25,0
3	4	80,0	1	20,0	5	15,6
4	2	100,0	-	-	2	6,2
5	8	100,0	-	-	8	25,0
6	1	100,0	-	-	1	3,1
7	2	100,0	-	-	2	6,2
8	3	100,0	-	-	3	9,4

Nota: TARV= terapia antirretroviral. ARV= antirretroviral(is).

A Figura 4 contém os resultados dos testes de genotipagem, os quais identificaram maior resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (26/81,3%), principalmente abacavir, estavudina e zidovudina, descritos nos resultados de 22 (68,8%) pacientes. Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos apareceram na sequência com 18 (56,3%), pacientes resistentes a nevirapina e 17 (53,1%) resistentes ao efavirenz. Nove (28,1%) pacientes apresentaram resistência a delavurdina.

A sensibilidade aos inibidores de protease foi de 65,6% (21). Quando resistência a esta classe foi identificada (11/34,4%), o principal representante foi o medicamento ritonavir (16,0%). Os valores são superiores a 32 porque alguns pacientes foram resistentes a mais de um medicamento da mesma classe.

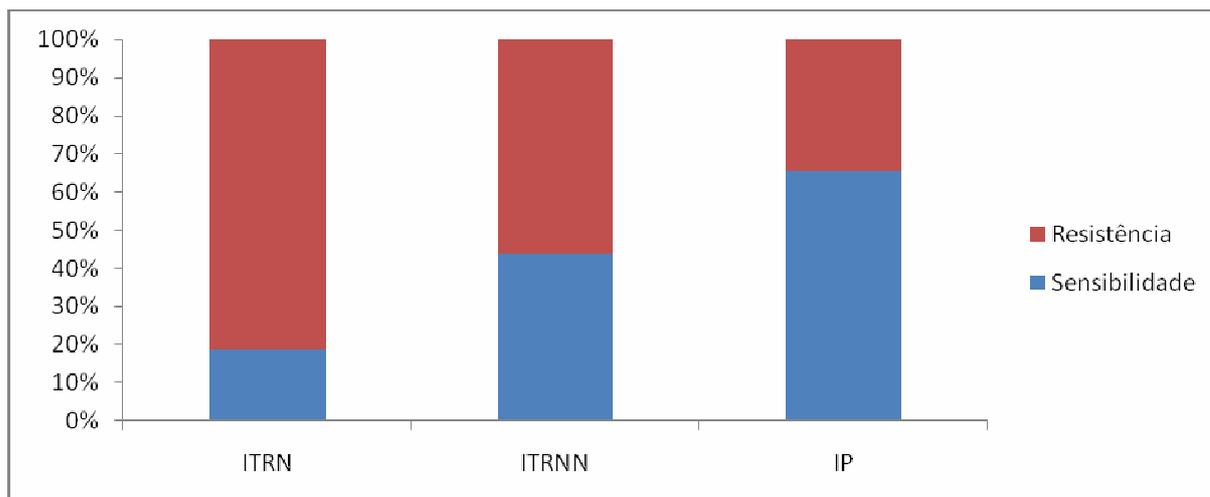


Figura 4 - Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo o resultado isolado de sensibilidade e resistência às classes de antirretrovirais, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=32)

Dos pacientes que apresentaram resistência (n=28), esta foi observada principalmente entre os ITRN e ITRNN (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical segundo a frequência de resistência às classes de antirretrovirais testadas, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=28)

Classe de Antirretrovirais	Frequencia	%
ITRN e ITRNN	12	42,8
ITRN e IP	5	17,8
ITRN, ITRNN e IP	5	17,8
ITRN	4	14,3
ITRNN	1	3,6
IP	1	3,6

Nota: Quatro pacientes apresentaram sensibilidade a todas as classes

Na tabela 9 estão descritos os dados relacionados aos óbitos ocorridos entre os pacientes HIV infectados por transmissão vertical e acompanhados nos centros de referência de Campo Grande. A falha terapêutica foi observada em todos os pacientes. Com exceção da criança 5, todos os pacientes estavam em

imunodepressão grave e morreram devido a doenças oportunistas características da síndrome de imunodeficiência.

Tabela 9 – Características dos óbitos ocorridos em pacientes HIV infectados por transmissão vertical, Campo Grande – MS, 1993 – 2009 (n=5)

Variáveis	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Gênero	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Raça	Pardo	Branco	Branco	Negro	Pardo
Idade diagnóstico (meses)	24	24	4	12	24
Idade óbito (anos)	5	11	10	4	4
TARV inicial	AZT+DDI	AZT+DDI	AZT+DDI+NFV	AZT+DDI	AZT+DDI
Número de Internações	5	6	5	8	1
CD4 basal (%/mm ³)	8/728	24/1172	43/1507	17/1020	35/ 1828
Último CD4 (mm ³)	18	8	109	1404	2704
Última carga viral (cópias/ml)	810.000	24.525	140.428	2.700.000	100
Genotipagem	Não realizada	Resistente a todas as classes	Resistente a IP	Não realizada	Não realizada
Causa de morte	Broncopneumonia e Sepse	Criptococose cerebral	Pneumonia e septicemia	Broncopneumonia e Sepse	Miocardiopatia

6 DISCUSSÃO

Os pacientes deste estudo representam os pacientes infectados pelo HIV por transmissão vertical atendidos na capital de Mato Grosso do Sul pelo fato do estudo ter incluído os dois centros de referência em infectologia de Campo Grande.

Os pacientes nascidos em outros estados residiam e realizavam tratamento em Campo Grande. De outra forma, os pacientes naturais de outras cidades que não Campo Grande continuavam residindo no interior, mas precisavam se deslocar para a capital possivelmente pela falta de infectologista pediatra em sua cidade. Mato Grosso do Sul conta com Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/Aids em Aquidauana, Bela Vista, Corumbá, Coxim, Dourados, Nova Andradina, Paranaíba e Três Lagoas. O SAE é um serviço de saúde que realiza ações de assistência, prevenção e tratamento às pessoas vivendo com HIV ou Aids. Apesar da tendência de interiorização da epidemia no Brasil (ARAUJO *et al.*, 2005; BRASIL, 2009b; FABBRO *et al.*, 2005; PETERSEN; BOILY; BASTOS, 2006), o maior número de pacientes em acompanhamento tinha nascido em Campo Grande.

Quanto ao acompanhamento do paciente paraguaio, a política brasileira de Aids inclui a cooperação internacional com 40 países e o desenvolvimento de diversas atividades, incluindo o tratamento de pacientes com HIV/Aids. Essas atividades pretendem diminuir a incidência da epidemia de HIV/Aids/DST e promover a melhoria da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids (HOLST, 2005).

Com referência à distribuição por sexo, dados semelhantes foram encontrados em estudo incluindo dez cidades brasileiras, no qual 50,4% das crianças eram do sexo feminino (MATIDA *et al.*, 2004). Os trabalhos analisados no estudo de coorte realizado por Goetghebuer *et al.* (2009) também identificaram proporções semelhantes de crianças do sexo feminino, sendo que os valores variaram entre 53,8% e 68,4%. Estudo envolvendo crianças e adolescentes dos Estados Unidos e Porto Rico, conduzido entre 2000 e 2004, também identificou que 51,9% das crianças eram meninas e 58,8% eram negros (GONA *et al.*, 2006).

Quanto à faixa etária, estudo envolvendo população pediátrica realizado no CEADIPe da Universidade Federal de São Paulo descreveu como 67 meses a idade mediana dos pacientes elegíveis para a pesquisa (MACHADO *et al.*, 2005).

Goetghebuer *et al.* (2009) identificaram 53,0% dos pacientes com idade entre 10 e 13 anos. Estudo de seguimento realizado na Espanha entre 2001 e 2004 descreveu 6,7 anos como a idade média e 16,1 anos como a idade máxima das crianças acompanhadas (RESINO *et al.*, 2006). A faixa etária deste trabalho pode ser superior por ter incluído pacientes com idade até 19 anos.

A análise da idade dos pacientes mostrou também que estes foram infectados principalmente entre os anos de 1994 a 1998, enquanto a menor proporção de infectados foi identificada com idade entre zero e cinco anos, caracterizando menor taxa de infecção do HIV por transmissão vertical a partir de 2004. A redução da taxa de incidência da infecção pelo HIV por transmissão vertical percebida por meio da idade dos pacientes estudados está de acordo com as informações epidemiológicas sobre Aids/DST (BRASIL, 2009c) da região Centro-Oeste publicadas pelo Ministério da Saúde. O Boletim Epidemiológico confirma ainda o período desta redução de incidência como sendo 1998 a 2008 (BRASIL, 2009e).

Em relação à idade ao diagnóstico, Carvalho (2005) descreveu média (35,78 meses) semelhante ao encontrado neste trabalho, sendo diferente somente a idade máxima de 162 meses ao diagnóstico. Seidl *et al.* (2005) relataram média de 32 meses no diagnóstico da soropositividade. O diagnóstico precoce leva a possibilidade de intervenções profiláticas e terapêuticas, as quais irão retardar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida da criança e reduzir o risco de morte da mesma (MATIDA *et al.*, 2004). Em países desenvolvidos, 20% das crianças sem tratamento antirretroviral progridem para Aids ou morrem no primeiro ano de vida (BLANCHE *et al.*, 1997). Nesse sentido, a qualidade do pré-natal, tanto em cobertura quanto em qualidade de atendimento e acesso, colabora para o diagnóstico precoce da infecção materna e conseqüente acompanhamento integral da criança (OLIVEIRA *et al.*, 2009; RAMOS JR *et al.*, 2007).

As limitações características dos estudos retrospectivos também estiveram presentes neste trabalho. No prontuário de alguns pacientes não constava idade ao diagnóstico, tempo de tratamento com antirretrovirais, resultados de contagem de carga viral e CD4.

Estudo realizado com crianças infectadas por diferentes subtipos de HIV-1 descreveu contagem de células CD4 variando entre 525 a 906 células/ml (BRINDEIRO *et al.*, 2002). O trabalho realizado por Machado *et al.* (2005) com crianças em falha virológica e uso de tratamento antirretroviral referiu 960 células/ml

como mediana de CD4, valor pouco superior ao encontrado neste estudo. Mediana de CD4 maior que 500 células/ml também foi descrito por Gona *et al.* (2006) no início do acompanhamento.

Resino *et al.* (2006) descreveram 33,3% das crianças acompanhadas com carga viral superior a 50.000 cópias/ml. No presente trabalho, vários pacientes apresentavam carga viral inicial superior a 100.000 cópias/ml, provavelmente porque crianças infectadas pelo HIV, principalmente por transmissão vertical, possuem um controle menor da replicação viral em decorrência do sistema imune imaturo (ABRAMS *et al.*, 1998; PALUMBO *et al.*, 1998).

Quanto ao início do uso de antirretrovirais, a coorte conduzida por Goetghebuer *et al.* (2009), incluindo crianças nascidas entre setembro de 1996 e dezembro de 2004, apresentou variação de idade mediana entre 2 meses na França e 5 meses no Reino Unido e Irlanda, enquanto outra coorte conduzida na Tailândia por Chearskul *et al.* (2005) descreveram 38 (2-175) meses como a idade média no início do tratamento. Talvez este último se aproxime do resultado encontrado neste trabalho por ambos serem países em desenvolvimento, mas é importante salientar que tratamento iniciado em estágio avançado da doença pode resultar em supressão viral menos efetiva (PETERSEN; BOILY; BASTOS, 2006). No Brasil, a recomendação para tratamento de todos os menores de 12 meses, independente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral (BRASIL, 2009d) é recente. Ainda em 2008, o guia da Organização Panamericana de Saúde para tratamento antirretroviral de crianças na América Latina e Caribe colocava a decisão para iniciar a TARV em função da avaliação clínica e imunológica (OPAS, 2008). O limitado conhecimento sobre a farmacocinética destes medicamentos em crianças, a indisponibilidade de formulações pediátricas apropriadas, a preocupação com a toxicidade em longo prazo e o risco de desenvolvimento de resistência pode ter complicado a administração dos antirretrovirais nessa população (GOETGHEBUER *et al.*, 2009).

Carvalho (2005) descreveu principalmente o uso de um esquema antirretroviral durante os 15 anos de estudo. Nesta pesquisa, o maior número de crianças utilizou dois esquemas medicamentosos. Estudo realizado por Machado *et al.* (2005) corrobora com ambos os achados, pois encontrou 51,2% das crianças com histórico de uso de menos de três esquemas antirretrovirais.

Estudo realizado entre os anos de 1990 e 2004 descreveu 36,5% das crianças iniciando tratamento antirretroviral com monoterapia (CARVALHO, 2005). Estudo conduzido por Machado *et al.* (2005) durante os anos de 2000 a 2001 descreveu 25 (61%) crianças em terapia inicial dupla. Apesar de ter incluído o período de 1993 a 2009, este trabalho encontrou percentuais menores. Chearskul *et al.* (2005) descreveram 67% das crianças iniciando com terapia mono e dupla, enquanto Goetghebuer *et al.* (2009) relataram apenas 36% das crianças na Itália e 26% na França em tratamento com terapia não HAART. O uso de monoterapia e terapia dupla favorece o desenvolvimento de mutação viral (PETERSEN; BOILY; BASTOS, 2006), aumenta o risco de resistência simultânea e falha terapêutica (SORIANO, 2001) e não está indicado atualmente (BRASIL, 2009d).

Analisando conjuntamente o ano de início de tratamento, o esquema antirretroviral inicial destas crianças e as alterações de conduta dos protocolos de tratamento de crianças e adolescentes vivendo com Aids, é possível perceber que a maior proporção fez uso de terapia mono ou dupla apesar de ter iniciado em período que já indicava o uso de três fármacos ou mais. Sabe-se, desde 1998, que a intervenção com esquemas antirretrovirais altamente ativos em fase precoce tem um impacto maior sobre o controle da replicação viral no hospedeiro. Em contrapartida, a utilização de esquemas com menor número de fármacos conduz mais rapidamente à falência imunológica, ao aumento da morbidade, redução da qualidade de vida e ao maior risco de morte (MATIDA *et al.*, 2004). Apesar disso, o consenso brasileiro de tratamento de crianças infectadas pelo HIV de 2004 ainda recomendava o início com terapia dupla em pacientes com manifestações leves ou moderadas da doença (BRASIL, 2004).

Quanto ao número de internações, resultado semelhante foi encontrado por Carvalho (2005) que descreveu 71,2% das crianças necessitando de uma a cinco internações. O número reduzido de pacientes que fizeram uso de monoterapia no início do tratamento não permite relacionar o caso de internação hospitalar a este tipo de tratamento. Quanto aos pacientes em terapia dupla, existe relato de crianças que iniciaram tratamento antes da era HAART, portanto recebendo terapia dupla, e que permaneceram em boa condição clínica e imunológica apesar do uso prolongado deste tipo de esquema (CHEARSKUL *et al.*, 2005; OLESKE, 2003).

Entre os pacientes de um estudo de coorte que falharam em terapia dupla e tiveram indicação de HAART, a maioria permanece em boas condições. O problema

é que o impacto da supressão viral não adequada na resistência viral pode causar resultados desfavoráveis para os pacientes em longo prazo (CHEARSKUL *et al.*, 2005). Estudo realizado por Puthanakit *et al.* (2007) encontraram menor proporção de crianças HIV com histórico de internação (35,0%) e semelhante mediana (1), sendo que o número máximo de internações foram oito. Viani *et al.* (2004) descreveram 32,8 % de internação em 1994 e apenas 5,9% em 2001, relatando redução principalmente em função do uso de HAART por 93% das crianças estudadas, sendo que a porcentagem de CD4 e carga viral foram independentemente associadas ao risco de internação.

Os pacientes que iniciaram com monoterapia trocaram de terapia, adicionando mais um medicamento, em virtude do desenvolvimento e liberação de novas drogas para o tratamento da infecção/doença. Os pacientes em terapia dupla inicial trocaram de esquema devido à falta de adesão, principalmente dos cuidadores, uma vez que a troca para terapia HAART estava condicionada ao estado de saúde do paciente e não foi feita em virtude da disponibilidade dos medicamentos. Ainda, a palatabilidade dos antirretrovirais pode ter contribuído para que as crianças se recusassem a ingerir os medicamentos (GOETGHEBUER *et al.*, 2009). A adesão ao tratamento é uma pré-condição para o sucesso, principalmente, da terapia HAART (HACKER *et al.*, 2007), sendo que a má adesão está associada com baixo nível educacional, pouca idade e elevado número de comprimidos a ser ingerido diariamente (NEMES, CARVALHO, SOUZA, 2004).

Apesar do tempo de uso de antirretrovirais ser superior a 10 anos para a maior parte das crianças (30/40,0%), menor quantidade de pacientes teve HIV indetectável em seu último exame provavelmente porque crianças demoram mais tempo para redução a níveis indetectáveis de vírus circulante do que adultos (SHEARER *et al.*, 1997). Ainda, a dificuldade e a resistência dos cuidadores em administrar os medicamentos, seguido pela resistência da criança em receber a medicação, também podem ter colaborado para a não obtenção deste objetivo terapêutico.

Para 78% dos pacientes com carga viral detectável foi realizado teste de genotipagem. O monitoramento da emergência de resistência, assim como o monitoramento da transmissão dos vírus resistentes tem sido uma das principais realizações de iniciativa brasileira (BASTOS; HACKER, 2006). A motivação para o acompanhamento laboratorial se deve às chances aumentadas de pacientes que

desconhecem sua resistência ao tratamento inicial desenvolverem mais resistência se utilizarem tal tratamento (PETERSEN; BOILY; BASTOS, 2006).

A ocorrência de resistência viral em pacientes que iniciaram o tratamento com idade até 59 meses, estavam em uso de antirretroviral há cinco anos ou mais e utilizaram quatro ou mais esquemas caracteriza resistência secundária, provavelmente por falha terapêutica. Independente do tipo de resistência, o teste de genotipagem é o melhor instrumento diagnóstico disponível para conhecimento de resistência do HIV aos antirretrovirais. Crianças cuja progressão permite o início do tratamento tardiamente demoram mais para fazer a seleção viral (DIAZ; DEL BIANCO, 2003).

Considerando os resultados dos testes de genotipagem, estudo realizado por Brindeiro *et al.* (2002) identificaram valores superiores aos encontrados neste trabalho, onde 96,15% das amostras apresentaram resistência a ITRN e/ou ITRNN e 44,23% aos inibidores de protease. Machado *et al.* (2005) identificaram 90% das crianças com mutações virais relacionadas à resistência, sendo a maioria resistente aos inibidores de protease (67,0%), seguido dos ITRN (57,0%) e ITRNN (54,0%). Ainda, análise referente aos ITRN e IP foi feita separadamente e identificou, em amostra de 36 pacientes, 44,4% das crianças com resistência à nevirapina, 38,8% ao efavirenz e 33,3% à zidovudina, sendo que para abacavir e estavudina foi detectado, principalmente, possibilidade de resistência em 22,2% e 19,4% das crianças, respectivamente. Quando análise dos inibidores de protease foi realizada pelos mesmos autores, observou-se resistência em relação à nelfinavir (22,0%) e indinavir (14,6%). O ritonavir aparece em terceira posição, mas com percentual menor (12,2%) (MACHADO *et al.*, 2005) que o valor aqui encontrado. Machado *et al.* (2005) descreveram ainda três crianças resistentes às três classes de antirretrovirais e quatro crianças não apresentaram resistência, corroborando com o achado deste trabalho.

Quanto aos demais resultados de resistência, os benefícios advindos da utilização da terapia antirretroviral por indivíduos com HIV/Aids são inquestionáveis. Entretanto, o alerta feito em alguns trabalhos sobre o resultado do acesso facilitado a estes medicamentos e o risco do surgimento e difusão de variantes do HIV resistente aos antirretrovirais (HARRIES *et al.*, 2001; POPP, FISHER, 2002; WADMAN, 2001) já começa a acontecer. A disponibilidade de medicamentos de primeira linha e terapias de resgate, o efeito desses medicamentos sobre a

progressão da doença e a infectividade, e os comportamentos de risco de indivíduos infectados pelo HIV tratados e não tratados também interferem na disseminação de vírus resistentes (PETERSEN; BOILY; BASTOS, 2006).

Quanto à progressão da doença, fatores genéticos e imunológicos do indivíduo, como o nível plasmático de CD4, e características da cepa viral dominante, como genótipo e fenótipo, estão envolvidos na progressão da doença (ASHTON et al., 1998; DYER et al., 2008). Estudo realizado por Goetghebuer et al. (2009) incluindo 124 crianças em uso de antirretroviral descreveu óbito de dois pacientes, sendo um aos 17 meses e outro aos 45 meses de idade. Chearskul et al. (2005) descreveram 8 (4%) óbitos, sem identificar a idade. O presente trabalho encontrou valores superiores tanto na porcentagem de óbitos quanto na idade de ocorrência dos mesmos. Por outro lado, um estudo de seguimento relatou 15 anos como a média de idade dos 48 (1,7%) pacientes que morreram, sendo maioria meninos (26/54,2%), negros (31/64,6%) e em decorrência de pneumonia ou falência respiratória (13/27%), Aids em estágio avançado (6/12,5%), doença renal (6/12,5%), doença cardíaca (5/10,4%) ou sepsis (4/8,3%) (GONA et al., 2006). Estudo de coorte realizado por Judd et al. (2007) também relatou óbito em crianças HIV por infecção por citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia bacteriana, septicemia, linfoma não-Hodgkin, varicela complicada, doença pulmonar crônica, suspeita de febre amarela, hemorragia subdural, neurocisticercose e sangramento gastrointestinal. Criptococose cerebral encontrada neste trabalho não foi descrita. Em geral, a incidência das infecções oportunistas, neoplasias e outras morbidades relacionadas à Aids diminuíram no período pós-HAART no Brasil. No entanto, estas causas de morbidade ainda afetam uma proporção substancial de pacientes com Aids e continuam a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade de brasileiros com HIV/Aids (HACKER et al., 2007).

Guedes (2008) encontrou que os esquemas antirretrovirais resultam em benefício para apenas 20% dos pacientes com viremia persistente, sendo que o desfecho para pacientes com viremia regular, detectável ou não, independe do primeiro esquema utilizado e que pacientes com carga viral oscilatória que iniciaram com terapia dupla ou tríplice tiveram desfecho favorável.

A terapia inicial HAART em crianças com CD4 inicial menor que 15% está associada a maior sobrevivência se comparado a pacientes que iniciaram com terapia dupla, embora os pacientes que iniciaram com HAART estavam em estágio mais

avançado da doença (CHEARSKUL *et al.*, 2005). A baixa mortalidade de pacientes HIV também foi relatada em estudo brasileiro (MATIDA, 2006) e semelhante ao que tem ocorrido com pacientes adultos, a falha terapêutica esteve associada à resistência genotípica em crianças (WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV INFECTED CHILDREN, 2004). A proporção aumentada de pacientes vivos ao final do estudo tem sido observada na maioria dos trabalhos, sejam eles sobre adultos ou crianças, e isso ocorre principalmente em função da terapêutica disponível (HACKER *et al.*, 2007; HILL *et al.*, 2002; MARINS *et al.*, 2003).

7 CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes HIV infectados por transmissão vertical tinha nascido em Campo Grande. Não houve sexo ou raça predominante. Cinco pacientes morreram e, dentre os vivos em 2009, houve predomínio de pacientes com idade entre 11 e 15 anos de idade. A média de idade ao diagnóstico foi de 38,84 meses (DP \pm 33,32 meses), a mediana de CD4 foi 860 células/mm³ e 72.000 cópias/ml de carga viral.

O tratamento foi iniciado principalmente entre 12 e 35 meses de idade, com associação de AZT e DDI, sendo necessária uma troca de esquema. Pacientes que iniciaram com terapia HAART necessitaram de menor número de troca de esquema.

Para 78% dos pacientes com carga viral detectável foi realizado teste de genotipagem. Dentre os pacientes que apresentaram resistência, todos tinham menos que cinco anos quando iniciaram tratamento com antirretrovirais, estavam em 2009 a mais de cinco anos em uso de TARV e utilizaram quatro esquemas ou mais. Maior porcentagem de resistência foi identificada em relação aos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, principalmente abacavir, estavudina e zidovudina.

O diagnóstico dos pacientes que morreram durante os anos analisados neste estudo ocorreu entre quatro e 24 meses. O óbito ocorreu entre quatro e 11 anos e a terapia inicial prevalente foi a associação de AZT e DDI. O último valor de CD4 esteve entre oito e 2704 células/mm³ e o último valor de carga viral variou entre 100 e 2.700.000 cópias/ml. Pneumonia, sepsis, criptococose cerebral e miocardite estiveram entre as causas de morte.

A mortalidade entre crianças infectadas pelo HIV continua diminuindo ao longo do tempo. A observação da transição destas crianças da clínica pediátrica para a clínica de adultos, bem como o monitoramento dos efeitos da exposição prolongada ao HIV e à terapia antirretroviral são necessários.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, E. J.; WEEDON, J.; STEKETEE, R. W.; LAMBERT, G.; BAMJI, M.; BROWN, T.; KALISH, M. L.; SCHOENBAUM, E. E.; THOMAS, P. A.; THEA, D. M. and New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. Association of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Load Early in Life with Disease Progression among HIV-Infected Infants. **Journal of Infectious Diseases**, v. 178, n. 1, p. 101-108, 1998.

ALCAMI, J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 22, n. 8, p. 486-96, 2004.

ALI, A.; REALEGENO, S.; YANG, O. O.; LEWIS, M. J. Simultaneous assessment of CD4 and MHC1 downregulation by Nef primary isolates in the context of infection. **Journal of Virological Methods**, v.161, n. 2, p. 297-304, July 2009.

ARAÚJO, L. C.; FERNANDES, R. C. S. C.; COELHO, M. C. P.; MEDINA-ACOSTA, E. Prevalência da infecção pelo HIV na demanda atendida no Centro de Testagem e Aconselhamento da cidade de Campos dos Goytacazes, Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2001-2002. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. Brasília, v. 14, n. 2, p. 85-90, abr./jun. 2005.

ARPADI, S. M.; CUFF, P. A.; HORLICK, M.; WANG, J.; KOTLER, D. P. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4+ - lymphocyte count and CD4+ - lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 27, n. 1, p. 30-34, May 2001.

ASHTON, L. J.; CARR, A.; CUNNINGHAM, P. H.; ROGGENSACK, M.; MCLEAN, K.; LAW, M.; ROBERTSON, M.; COOPER, D. A.; KALDOR, J. M. AIDS Predictors of progression in long-term nonprogressors. Australian Long-Term Nonprogressor Study Group. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 14, n. 2, p. 117-121, Jan. 1998.

AYRES, M.; AYRES JUNIOR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. S. **BioEstat** versão 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas. Belém: UFPA, 2007.

BARRE-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZIQUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, May 1983.

BASTOS, F. I.; HACKER, M. A. Pesquisas brasileiras biomédicas e epidemiológicas face às metas da UNGASS. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, suppl., p. 31-41, Apr. 2006.

BLANCHE, S., NEWELL, M. L.; MAYAUX, M. J.; DUNN, D. T.; TEGLAS, J. P.; ROUZIOUX, C.; PECKHAM, C. S. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**, v.14, n. 5; p. 442–450, Apr. 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Consenso sobre terapia anti-retroviral para crianças infectadas pelo HIV – 1997**. Brasília: Ministério da Saúde, 1997.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.104 de 19 de novembro de 2002. **Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS o Projeto Nascer- Maternidades**. Diário Oficial da União (DOU). Brasília, DF; Seção I, p. 48, Nov. 2002.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Coordenação Nacional DST/Aids. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Consenso sobre terapia anti-retroviral para crianças infectadas pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: manual de bolso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Aids. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**, Brasília, ano VI, n. 1, p. 8-9, jun. 2009a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Anexo I: A epidemia de Aids no Brasil. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**, Brasília, ano VI, n. 1, p. 42-49, jun. 2009b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Casos de Aids notificados no SINAN (número e percentual) na categoria de exposição transmissão vertical, segundo idade por ano de diagnóstico. Brasil, 1980-2009. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**, Brasília, ano VI, n. 1, p. 22, jun. 2009c.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV: manual de bolso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Aids em menores de cinco anos de idade. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**, Brasília, ano VI, n. 1, p. 3, jun. 2009e.

_____. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Epidemiológicas e Morbidade. Doenças de Notificação. **Casos de aids identificados no Mato Grosso do Sul**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em: 6 nov. 2010a.

_____. Ministério da Saúde. **Legislação brasileira sobre DST e AIDS**. Lei nº 9.313, de 13/11/1996 - Obriga a distribuição de toda medicação necessária para tratamento da AIDS, 1996. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao_cd/042.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2010b.

_____. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Epidemiológicas e Morbidade. Doenças de Notificação. **Casos de aids identificados no Brasil**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em: 16 fev. 2011.

BRINDEIRO, P. A.; BRINDEIRO, R. M.; MORTENSEN, C.; HERTOGS, K.; DE VROEY, V.; RUBINI, N. P. M.; SION, F. S.; DE SÁ, C. A. M.; MACHADO, D. M.; SUCCI, R. C. M.; TANURI, A. Testing genotypic and phenotypic resistance in human immunodeficiency virus type 1 isolates of clade B and other clades from children failing antiretroviral therapy. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 12, p. 4512-4519, 2002.

BRITO, A. M.; CASTILHO, A. C.; SZWARCOWALD, C. L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 2, p. 207-217, mar - abr. 2000.

BROWN, P. O. Integration of retroviral DNA. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 157, p. 19-48, 1990.

BUCHACZ, K.; CERVIA, J. S.; LINDSEY, J. C.; HUGHES, M. D.; SEAGE, G. R.; DANKNER, W. M.; OLESKE, J. M.; MOYE, J. and for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219 Study Team. Impact of protease inhibitor-containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children. **Pediatrics**, v. 108, n. 4, p. E72, Oct. 2001.

BUKOWSKI, J. F.; WARNER, J. F.; DENNERT, G.; WELSH, R. M. Adoptive transfer studies demonstrating the antiviral effect of natural killer cells *in vivo*. **The Journal of Experimental Medicine**, v.161, n.1, p.40-52, Jan. 1985.

CARVALHO, L. M. A. **Infecção pelo vírus HIV em crianças: experiência de 14 anos do Instituto Fernandes Figueira – Fiocruz**. 2005. 113 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) **Epi Info™ Version 3.5.1, 2008**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/epiinfo/>>. Acesso em: 15 jun. 2009.

CHEARSKUL, P.; CHOKEPHAIBULKIT, K.; CHEARSKUL, S.; PHONGSAMART, W.; PLIPAT, N.; LAPPHRA, K.; VANPRAPAR, N. Effect of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-infected Children. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 88, suppl. 8, p.S221-231, 2005.

CHRISTO, P. P.; GRECO, D. B.; ALEIXO, A. W.; LIVRAMENTO, J. A. HIV-1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma and their correlation with opportunistic neurological disease in a Brazilian AIDS reference Hospital. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 907-913, Dec. 2005.

CHUN, T. W.; STUYVER, L.; MIZELL, S. B.; EHLER, L. A.; MICAN, J. A. M.; BASELER, M.; LLOYD, A. L.; NOWAK, M. A.; FAUCI, A. S. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America**, v. 94, p. 13193-13197, Nov. 1997.

CLEMENTS, J. E.; PAYNE, S. L. Molecular basis of the pathobiology of lentiviruses. **Virus Research**, v. 32, n. 2, p. 97-109, May 1994.

CONNOR, E. M.; SPERLING, R. S.; GELBER, R.; KISELEV, P.; SCOTT, G.; O'SULLIVAN, M. J.; VANDYKE, R.; BEY, M.; SHEARER, W.; JACOBSON, R. L.; JIMENEZ, E.; O'NEILL, E.; BAZIN, B.; DELFRAISSY, J. F.; CULNANE, M.; COOMBS, R.; ELKINS, M.; MOYE, J.; STRATTON, P.; BALSLEY, J. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 18, p. 1173-1180, Nov. 1994.

COS, P.; MAES, L.; VANDEN BERGHE, D.; HERMANS, N.; PIETERS, L.; VLIETINCK, A. Plant Substances as Anti-HIV Agents Selected According to Their Putative Mechanism of Action. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 2, p. 284–293, 2004.

DAAR, E. S.; RICHMAN, D. D. Confronting the emergence of drug-resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 21, n. 5, p. 343-357, May 2005.

DAL FABRO, M. M. F. J.; CUNHA, R. V.; PANIAGO, A. M. M.; LINDENBERG, A. S. C.; FREITAS, G. M. B.; NOGUEIRA, S. A. Prospective study on the prevention of vertical transmission of HIV in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, from 1996 to 2001. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 1, Feb. 2005.

DE CLERCQ, E. Toward Improved Anti-HIV Chemotherapy: Therapeutic Strategies for Intervention with HIV Infections. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 14, p. 2491-2517, July 1995.

DELAUGERRE, C.; CHAIX, M. L.; BLANCHE, S.; WARSZAWSKI, J.; CORNET, D.; DOLLFUS, C.; SCHNEIDER, V.; BURGARD, M.; FAYE, A.; MANDELBROT, L.; TUBIANA, R.; ROUZIOUX, C. and the ANRS French Perinatal Cohort. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection: mechanisms and long-term outcome. **Retrovirology**, v. 19, n. 6, p. 85, Sept. 2009.

DIAZ, R.; DEL BIANCO, R. Tratamento Hoje. **Boletim Terapêutico de HIV/Aids, DST e Hepatites Virais**. Ano 1, n. 3, p. 1-4, set. 2003.

DYER, W. B.; ZAUNDERS, J.; YUAN, F. F.; WANG, B.; LEARMONT, J. C.; GECZY, A. F.; SAKSENA, N. K.; MCPHEE, D. A.; GORRY, P. R.; SULLIVAN, J. S. Mechanisms of HIV non-progression; robust and sustained CD4+ T-cell proliferative responses to p24 antigen correlate with control of viraemia and lack of disease progression after long-term transfusion-acquired HIV-1 infection. **Retrovirology**, v. 5, n. 112, p. 1-14, Dec. 2008.

ERICKSON, J. W.; BURT, S. K.; Structural mechanisms of HIV drug resistance. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 36, p. 545-571, 1996.

ESNOUF, R.; REN, J.; ROSS, C.; JONES, Y.; STAMMERS, D.; STUART, D. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. **Nature Structural Biology**, v. 2, n. 4, p. 303-308, Apr. 1995.

FABBRO, M. M. F. J. D.; MORAES, S. P. Z. R. de; CUNHA, R. V. da; FREITAS, G. M. B. de; FREITAS, H. G. de; BOTELHO, C. A.; SOUZA JUNIOR, V. G. de. Cobertura da testagem sorológica e prevalência da infecção pelo HIV entre gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil, 1999 a 2003. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 14, n. 2, p. 105-110, abr./jun. 2005.

FANALES-BELASIO, E.; RAIMONDO, M.; SULIGOI, B.; BUTTÒ, S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanita**, v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.

FAUCI, A. S.; PANTALEO, G.; STANLEY, S.; WEISSMAN, D. Immunopathogenic Mechanisms of HIV Infection. **Annals of Internal Medicine**, v. 124, n. 7, p. 654-663, Apr. 1996.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G.. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 8, 2010.

FRANKEL, A. D.; YOUNG, J. A. T. HIV-1: fifteen proteins and a RNA. **Annual Review of Biochemistry**, v. 67, p. 1-25, 1998.

GARDNER, M. E.; BURMAN, W. J.; STEINER, J. F.; ANDERSON, P. L.; BANGSBERG, D. R. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. **AIDS**, v. 23, n. 9, p. 1035-1046, 2009.

GAUGHAN, D. M.; MOFENSON, L. M.; HUGHES, M. D.; SEAGE, G. R.; OLESKE, J. M. **Avascular necrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up PACTG protocol 219**. In: Program and abstracts of the Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 4–8, 2001.

GAVIN, P. J.; YOGEV, R. The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection. **Pediatric Drugs**. v. 4, n. 9, p. 581-607, 2002.

GOETGHEBUER, T.; HAELTERMAN, E.; CHENADEC, J. L.; DOLLFUS, C.; GIBB, D.; JUDD, A.; GREEN, H.; GALLI, L.; RAMOS, J. T.; GIAQUINTO, C.; WARSZAWSKI, J.; LEVY, J.; European Infant Collaboration group. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. **AIDS**, v. 23, n. 5, p. 597–604, Mar. 2009.

GONA, P.; VAN DYKE, R. B.; WILLIAMS, P. L.; DANKNER, W. M.; CHERNOFF, M. C.; NACHMAN, S. A.; SEAGE, G. R. Incidence of Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in the HAART Era. **Journal of the American Medical Association**, v. 296, n. 3, p. 292-300, July 2006.

GONDA, M. A.; WONG-STAAAL, F.; GALLO, R. C.; CLEMENTS, J. E.; NARAYAN, O.; GILDEN, R. V. Sequence Homology and Morphologic Similarity of HTLV-III and Visna Virus, a Pathogenic Lentivirus. **Science**, v. 227, n. 173, 1985.

GORTMAKER, S. L.; HUGHES, M.; CERVIA, J.; BRADY, M.; JOHNSON, G. M.; SEAGE, G. R. 3rd; SONG, L. Y.; DANKNER, W. M.; OLESKE, J. M.; FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 219 TEAM. EFFECT OF COMBINATION THERAPY INCLUDING PROTEASE INHIBITORS ON MORTALITY AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS INFECTED WITH HIV-1. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 21, Nov. 2001.

GRANT, R. M.; HECHT, F. M.; WARMERDAM, M.; LIU, L.; LIEGLER, T.; PETROPOULOS, C. J.; HELLMANN, N. S.; CHESNEY, M.; BUSCH, M. P.; KAHN, J. O. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. **JAMA**, v. 288, n. 2, p. 181–188, July 2002.

GREENE, W. C.; DEBYSER, Z.; IKEDA, Y.; FREED, E. O.; STEPHENS, E.; YONEMOTO, W.; BUCKHEIT, R. W.; ESTÉ, J. A.; CIHLAR, T. Novel targets for HIV therapy. **Antiviral Research**, v. 80, n. 3, p. 251-265, Sept. 2008.

GROUX, H.; TORPIER, G.; MONTE, D.; MOUTON, Y.; CAPRON, A.; AMEISEN, J. C. Activation-induced death by apoptosis in CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. **The Journal of Experimental Medicine**, v.175, n. 2, p. 331-340, Feb. 1992.

GUEDES, C. L. C. **Identificação de tendências evolutivas de marcadores de replicação viral e do status imunológico de pacientes vivendo com HIV: impacto da terapia anti-retroviral inicial sobre a resposta ao tratamento**. 2008. 146 f. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

HACKER, M. A.; KAIDA, A.; HOGG, R. S.; BASTOS, F.I. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, Supl. 3, p. S345-S359, 2007.

HARRIES, A. D.; NYANGULU, D. S.; HARGREAVES, N. J.; KALUWA, O.; SALANIPONI, F. M. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. **Lancet**, v. 358, n. 9279, p. 410–414, Aug. 2001.

HILL, D.W.; SULLIVAN, B.; OLSON, C.; RUIZ, J.; MALDONADO, Y. A. **Population-based survival in perinatal HIV infection before and after PACTG 076** [abstract TuPeC4771]. Presented at: XIV International Conference on AIDS, Barcelona, July 2002.

HOLST, J. (Org.) Rede Setorial de Saúde e Proteção Social da GTZ na América Latina e no Caribe, Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Internacional do Trabalho e Ministério da Saúde do Brasil. **Proteção Social universal e resposta integral ao HIV/AIDS. Atuais desafios e perspectivas dos sistemas de saúde na América Latina e no Caribe**. Alemanha, set. 2005.

HUSSAIN, A.; WESLEY, C.; KHALID, M.; CHAUDHRY, A.; JAMEEL, S. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vpu Protein Interacts with CD74 and Modulates Major Histocompatibility Complex Class II Presentation. **the Journal of Virology**, v. 82, n. 2, p. 893-902, Jan. 2008.

JEGEDE, O.; BABU, J.; DI SANTO, R.; MCCOLL, D. J.; WEBER, J.; QUIÑONES-MATEU, M.E. HIV Type 1 Integrase Inhibitors: From Basic Research to Clinical Implications. **AIDS Reviews**, v. 10, n. 3, p. 172-189, July-Sept. 2008.

JUDD, A.; DOERHOLT, K.; TOOKEY, P. A.; SHARLAND, M.; RIORDAN, A.; MENSON, E.; NOVELLI, V.; LYALL, E. G. H.; MASTERS, J.; TUDOR-WILLIAMS, G.; DUONG, T.; GIBB D. M.; for the Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) and the National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC). **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, p. 918–924, Oct. 2007.

KILBY, J. M.; HOPKINS, S.; VENETTA, T. M.; DIMASSIMO, B.; CLOUD, G. A.; LEE, J. Y.; ALLDREDGE, L.; HUNTER, E.; LAMBERT, D.; BOLOGNESI, D.; MATTHEWS, T.; JOHNSON, M. R.; NOWAK, M. A.; SHAW, G. M.; SAAG, M. S. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. **Nature Medicine**, v. 4, n. 11, p. 1302-1307, Nov. 1998.

KILBY, J. M.; LALEZARI, J. P.; ERON, J. J.; CARLSON, M.; COHEN, C.; ARDUINO, R. C.; GOODGAME, J. C.; GALLANT, J. E.; VOLBERDING, P.; MURPHY, R. L.; VALENTINE, F.; SAAG, M. S.; NELSON, E. L.; SISTA, P. R.; DUSEK, A. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 18, n. 10, p. 685-693, July 2002.

KOZAL, M. J. Drug-resistant human immunodeficiency virus. **Clinical Microbiology and Infection**, n. 15, Suppl. 1, p. 69-73, Jan. 2009.

KWONG, P. D.; WYATT, R.; ROBINSON, J.; SWEET, R. W.; SODROSKI, J.; HENDRICKSON, W. A. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. **Nature**, v. 393, n. 6686, p. 648-659, Jun.1998.

LALEZARI, J. P.; HENRY, K.; O'HEARN, M.; MONTANER, J. S. G.; PILIERO, P. J.; TROTTIER, B.; WALMSLEY, S.; COHEN, C.; KURITZKES, D. R.; ERON, J. J.; CHUNG, J.; DEMASI, R.; DONATACCI, L.; DROBNES, C.; DELEHANTY, J.; SALGO, M. for the TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistance infection in North and South America. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 22, p. 2175-2185, May 2003.

MACHADO, D. M.; FERNANDES, S. C.; SUCCI, R. C. M.; FREIRE, W. S.; PANNUTI, C. S.; GOUVEIA, A. B.; LEVI, J. E.; DIAZ, R. S. Analysis of HIV- type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 47, n. 1, p. 1-5, 2005.

MAIA-TEIXEIRA, S. L.; BASTOS, F. I.; HACKER, M. A.; GUIMARÃES, M. L.; MORGADO, M. G. Trends in drug resistance mutations in antiretroviral-naive intravenous drug users of Rio de Janeiro. **Journal of Medical Virology**, v. 78, n. 6, p. 764-769, Jun. 2006.

MANGANO, A. M. M. Marcadores genéticos pronósticos en la infección por el hiv-1. **Acta bioquímica clínica latinoamericana**, La Plata, v. 41, n. 4, dic. 2007.

MARINS, J. R.; JAMAL, L. F.; CHEN, S. Y.; BARROS, M. B.; HUDES, E. S.; BARBOSA, A. A.; CHEQUER, P.; TEIXEIRA, P. R.; HEARST, N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. **AIDS**, v. 17, n. 11, p. 1675-1682, July 2003.

MATIDA, L. H. **Análise de sobrevida das crianças com AIDS no Brasil**. 2006. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

MATIDA, L. H.; MARCOPITO, L. F.; SUCCI, R. C. M.; MARQUES, H. H. S.; DELLA N. M.; GRANGEIRO, A.; HEARST, N. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 6, p. 419-423, Dec. 2004.

MELVIN, A. J.; MOHAN, K. M.; ARCUINO, L. A.; EDELSTEIN, R. E.; FRENKEL, L. M. Clinical, virologic and immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 16, n. 10, p. 968-974, Oct. 1997.

MOJTAHEDI Z. An assumption on possible long-term side effects of CCR5 antagonists. **HIV Clinical Trials**, v. 7, n. 4, p. 215-217, July-Aug. 2006.

NEMES, M. I.; CARVALHO, H. B.; SOUZA, M. F. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. **AIDS**, v. 18, Suppl. 3, p. S15-20, 2004.

OLESKE, J. M. Review of recent guidelines for antiretroviral treatment of HIV-infected children. **Topics in HIV Medicine**, v. 11, n. 6, p. 180-184, Nov.-Dec. 2003.

OLESKE, J. M. Quando tratar crianças com HIV? **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 4, 2006.

OLIVEIRA, M. H. P. P.; MUNIZ, K. C.; BORGES, A. E.; BELÊSA, F. A.; SEIDL, E. M. F.; CARVALHO, W. M. E. S.; ROMERO, G. A. S. Oportunidades perdidas de avaliação sorológica para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na rotina de atendimento ambulatorial do Hospital Universitário de Brasília, Distrito Federal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 126-130, mar.-abr. 2009.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. **Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en niños en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública.** Washington, D.C.: OPS, 2008.

PALUMBO, P. E.; RASKINO, C.; FISCUS, S.; PAHWA, S.; FOWLER, M. G.; SPECTOR, S. A.; ENGLUND, J. A.; BAKER, C. J. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. **JAMA**, v. 279, n.10, 1998.

PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A. S. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 5, p. 327-335, Feb. 1993.

PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-Aids. **Quimica Nova**, v. 25, n. 6B, p. 1108-1116, 2002.

PETERSEN, M. L.; BOILY, M. C.; BASTOS, F. I. Assessing HIV resistance in developing countries: Brazil as a case study. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 19, n. 3, p. 146-156, 2006.

PILLAY, D. Current patterns in the epidemiology of primary HIV drug resistance in North America and Europe. **Antiviral Therapy**, v. 9, n. 5, p. 695-702, Oct. 2004.

POPP, D.; FISHER, J. D. First, do no harm: a call for emphasizing adherence and HIV prevention interventions in active antiretroviral therapy programs in the developing world. **AIDS**, v. 16, n. 4, p. 676-678, 2002.

PUTHANAKIT, T.; AURPIBUL, L.; OBERDORFER, P.; AKARATHUM, N.; KANJANANIT, S.; WANNARIT, P.; SIRISANTHANA, T.; SIRISANTHANA, V. Hospitalization and Mortality among HIV-Infected Children after Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 4, p. 599-604, Feb. 2007.

RAMOS JR, A. N.; MATIDA, L. H.; SARACENI, V.; VERAS, M. A. S. M.; PONTES, R. J. S. Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, Sup. 3, p. S370-S378, 2007.

RESINO, S.; LARRÚ, B.; BELLÓN, J. M.; RESINO, R.; JOSÉ, M. I.; NAVARRO, M.; LÉON, J. A.; RAMOS, J. T.; MELLADO, M. J.; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M. A. Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long-term response to nelfinavir in children. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, n. 107, p. 1-6, July 2006.

RICH, K. C.; FOWLER, M. G.; MOFENSON, L. M.; ABBOUD, R.; PITT, J.; DIAZ, C.; HANSON, I. C.; COOPER, E.; MENDEZ, H. Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants. Women and Infants Transmission Study Group. **Pediatrics**, v. 105, n. 1, Jan. 2000.

RICHMAN, D.D. HIV chemotherapy. **Nature**, v. 410, n. 6831, p. 995-1001, Apr. 2001.

SAFRIT, J. T.; KOUP, R. A. The immunology of primary HIV infection: which immune responses control HIV replication? **Current Opinion in Immunology**, v. 7, n. 4, p. 456-461, 1995.

SÁNCHEZ, J. M.; RAMOS AMADOR, J. T.; FERNÁNDEZ DE MIGUEL, S.; GONZÁLEZ TOMÉE, M. I.; ROJO CONEJO, P.; FERNANDO VIVAS, P.; CLEMENTE VIVAS, J.; RUIZ CONTRERAS, J.; NOGALES ESPERT, A. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, n. 10, p. 863-867, Oct. 2003.

SEIDL, E. M. F.; ROSSI, W. S.; VIANA, K. F.; MENESES, A. K. F.; MEIRELES, E. Crianças e Adolescentes Vivendo com HIV/Aids e suas Famílias: Aspectos Psicossociais e Enfrentamento. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 21, n. 3, p. 279-288, Set.-Dez. 2005.

SHEARER, G. M.; CLERICI, M. Early T-helper cell defects in HIV infection. **AIDS**, v. 5, n. 3, p. 245-253, Mar. 1991.

SHEARER, W. T.; QUINN, T. C.; LA RUSSA, P.; LEW, J. F.; MOFENSON, L.; ALMY, S.; RICH, K.; HANDELSMAN, E.; DIAZ, C.; PAGANO, M.; SMERIGLIO, V.; KALISH, L. A. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 19, p. 1337-1342, May 1997.

SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 4, p. 233-244, Dec. 2005.

SORIANO, V. Sequencing antiretroviral drugs. **AIDS**, v. 15, n. 5, p. 547-551, Mar. 2001.

SUCCI, R. C. M.; Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Pediatria para Avaliar a Transmissão Materno Infantil do HIV. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, Sup.3, p. S379-S389, 2007.

SUZUKI, Y.; CRAIGIE, R. The road to chromatin — nuclear entry of retroviruses. **Nature Reviews Microbiology**, n. 5, p. 187-196, Mar. 2007.

TANTILLO, C.; DING, J.; JACOBO-MOLINA, A.; NANNI, R. G.; BOYER, P. L.; HUGHES, S. H.; PAWELS, R.; ANDRIES, K.; JANSSEN, P. A. J.; ARNOLD, E. J. Locations of Anti-AIDS Drug Binding Sites and Resistance Mutations in the Three-dimensional Structure of HIV-1 Reverse Transcriptase : Implications for Mechanisms of Drug Inhibition and Resistance. **Journal of Molecular Biology**, v. 243, n. 3, p. 369-387, Oct. 1994.

TEIXEIRA, P. R.; VITÓRIA, M. A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. **Aids**, v.18, n. S5-7, 2004.

TESS, B. H.; RODRIGUES, L. C.; NEWELL, M. L.; DUNN, D. T.; LAGO, T. D. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. São Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. **AIDS**. v. 26, n. 5, p. 513-520,1998.

TSIODRAS, S.; MANTZOROS, C.; HAMMER, S.; SAMORE, M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, p. 2050-2056, July 2000.

USA. U.S.Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>>. Acesso em: 01 dez. 2010.

USUGA, X; RUIZ, Y.; MONTOYA, C. J.; RUGELES, M. T. Papel de las proteínas reguladoras y accesorias del VIH-1 em La patogénesis de esa infección. **Acta Biológica Colombiana**, v. 14, n. 3, p. 3-18, Sep./Dic. 2009.

VANDEKERCKHOVE, L.; VERHOFSTEDDE, C.; VOGELAERS, D. Maraviroc: perspectives for use in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 6, p. 1087-1096, 2009.

VIANI, R. M.; ARANETA, M. R. G.; DEVILLE, J. G.; SPECTOR, S. A. Decrease in Hospitalization and Mortality Rates among children with Perinatally Acquired HIV Type 1 Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 5, p. 725–731, 2004.

WADMAN, M. Experts clash over impact of cheap AIDS drugs in Africa. **Nature**, v. 410, n. 6829, p. 615–616, 2001.

WIZNIA, A.; STANLEY, K.; KROGSTAD, P.; JOHNSON, G.; LEE, S.; MCNAMARA, J.; MOYE, J.; JACKSON, J. B.; MENDEZ, H.; AGUAYO, R.; DIEUDONNE, A.; KOVACS, A.; BAMJI, M.; ABRAMS, E.; RANA, S.; SEVER, J.; NACHMAN, S.

Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: week 24 results of a randomized controlled trial — PACTG 377. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 16, n. 12, p. 1113-1121, Aug. 2000.

WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV INFECTED CHILDREN. 2004 - Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Disponível em: <<http://www.hivatis.org>>. Acesso em: 14 abr. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, UNAIDS. AIDS epidemic update: November 2009. Geneva: WHO; Nov. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010: November 2010. Geneva: WHO; Nov. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Joint WHO/UNAIDS news release. New HIV infections reduced by 17% over the past eight years. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/hiv_aids_20091124/en/index.html> Acesso em: 17 jan. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Boletim Informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos. Notícias & Edições. Nº. 5, 2007. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7c167400405e8754bd2ebdb8bd8ec9d6/boletim_OMS_05_07.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 13 abr. 2011.

WU, L.; GERARD, N. P.; WYATT, R.; CHOE, H.; PAROLIN, C.; RUFFING, N.; BORSETTI, A.; CARDOSO, A. A.; DESJARDIN, E.; NEWMAN, W.; GERARD, C.; SODROSKI, J. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. **Nature**, v. 384, p.179-183, 1996.

YANG, S. S.; CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J.; BADER, J. P. Natural Product-Based Anti-HIV Drug Discovery and Development Facilitated by the NCI Developmental Therapeutics Program. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 2, p. 265-277, Jan. 2001.

YANG, X.; KURTEVA, S.; REN, X.; LEE, S.; SODROSKI, J. Stoichiometry of Envelope Glycoprotein Trimers in the Entry of Human Immunodeficiency Virus Type 1. **Journal of Virology**, v. 79, n. 19, p. 12132-12147, 2005.

YOST, R.; PASQUALE, T. R.; SAHLOFF, E. G. Maraviroc: a coreceptor CCR5 antagonist for management of HIV infection. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 8, p. 715-726, 15 Apr. 2009.

APÊNDICE A: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS