

Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children

Efetividade da terapia anti-retroviral dupla e tríplice em crianças infectadas pelo HIV

Roberta M. C. Romanelli¹, Jorge A. Pinto², Laura J. Melo³,
Mariana A. Vasconcelos⁴, Rafael de Matos Pereira⁵

Resumo

Objetivos: Como iniciar a terapia anti-retroviral é uma questão amplamente discutida no manejo de crianças infectadas pelo HIV. O objetivo deste estudo foi comparar a efetividade da terapia dupla e tríplice em uma coorte de crianças infectadas pelo HIV.

Método: Este estudo foi realizado em um serviço de referência para assistência à criança infectada da Faculdade de Medicina da UFMG. Foram incluídas crianças que iniciaram o primeiro regime anti-retroviral entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000, com seguimento até dezembro de 2001. O evento final para análise foi a primeira falha terapêutica ou óbito.

Resultados: Foram analisados 101 pacientes, sendo 58 (57,4%) e 43 (42,6%) com terapia dupla e tríplice, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos quanto ao sexo, idade, contagem de linfócitos CD4+ e carga viral basal. A média de duração da terapia dupla foi de 26,3 meses (IC95% 21,3-31,3) e da terapia tríplice, de 34,3 meses (IC95% 29,2-39,5%). Falha terapêutica ocorreu em 33 (56,9%) pacientes em terapia dupla e 11 (25,6%) em terapia tríplice (*log rank* 5,03; *p* = 0,025). O risco relativo de falha para terapia dupla foi 2,2 vezes maior (IC = 1,3-3,9). O percentual de linfócitos T CD4+ inicial foi preditor de risco para falha terapêutica (*p* = 0,001). Pacientes em terapia tríplice apresentaram maior redução da carga viral (*p* = 0,001).

Conclusão: A terapia tríplice permaneceu eficaz por mais tempo e apresentou melhor resposta virológica do que a terapia dupla nesta coorte de crianças infectadas pelo HIV, justificando a sua escolha como regime preferencial de tratamento.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(4):260-5: Síndrome da imunodeficiência adquirida, agentes anti-HIV, terapêutica.

Abstract

Objective: The use of antiretroviral therapy in HIV-infected children has been a widely discussed issue. The aim of this study was to compare the effectiveness of dual nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor (NRTI) regimens and three-drug regimens [2NRTI+ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or protease inhibitor (PI)] in a cohort of HIV-infected children.

Methods: The study was carried out in a referral center for the management of infected children, which is affiliated with the School of Medicine of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Those children whose antiretroviral therapy was implemented between January 1998 and December 2000 and who were followed until December 2001 were included in the study. Therapeutic failure or death was regarded as the endpoint in our analysis.

Results: A total of 101 patients were assessed, 58 (57.4%) on dual therapy and 43 (42.6%) on triple therapy. No statistically significant difference was observed between the groups in terms of gender, age, CD4+ count and baseline viral load. The average duration of dual therapy was 26.3 months (95%CI 21.3-31.3) and that of triple therapy was 34.3 months (95%CI 29.2-39.5%). There was therapeutic failure in 33 (56.9%) patients on dual therapy and in 11 (25.6%) patients on triple therapy (*log rank* = 5.03; *p* = 0.025). The relative risk of therapeutic failure of the dual therapy was 2.2 times higher (95%CI 1.3-3.9). The percentage of initial CD4+ T cells was a predictor of risk for therapeutic failure (*p* = 0.001). Patients on triple therapy showed a more remarkable reduction in their viral load (*p* = 0.001).

Conclusion: Triple therapy was efficient for a longer time period and showed better virologic response than dual therapy in this cohort of HIV-infected children. Therefore, triple therapy should be the treatment of choice.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(4):260-5: Acquired immunodeficiency syndrome, anti-HIV drugs, therapy.

1. Especialista em Pediatria, com Área de Atuação em Infectologia Pediátrica. Doutoranda em Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Professor adjunto, Doutor, Coordenador, Grupo de AIDS Materno-Infantil, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Residente de Pediatria, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Residente de Pediatria, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.
5. Residente, Clínica Médica, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte, MG.

Artigo submetido em 23.11.05, aceito em 26.04.06.

Como citar este artigo: Romanelli RM, Pinto JA, Melo LJ, Vasconcelos MA, Pereira RM. Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:260-5.

Introdução

A terapia anti-retroviral (ARV) sofreu importantes modificações desde o início da epidemia do HIV. Desde a aprovação da zidovudina (AZT) pelo Food and Drug Administration (FDA), as recomendações para o uso das drogas em crianças vêm após as recomendações feitas para adultos, devido a questões éticas, dificuldades de definir doses e de conduzir ensaios clínicos nessa faixa etária¹.

Apesar dos benefícios clínicos inicialmente observados com o AZT, verificou-se que a monoterapia mantinha eficácia por curto prazo, e a associação de drogas foi necessária para uma resposta terapêutica mais eficiente. No início da década de 1990, novos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRN) foram liberados, e a terapia dupla, constituída pela associação de dois ITRN, foi recomendada com o objetivo de alcançar melhor resposta terapêutica²⁻⁴.

Em 1995, os inibidores da protease (IP) deram novas perspectivas para o tratamento da AIDS, uma vez que seu uso no esquema terapêutico demonstrou maior duração da resposta terapêutica, com maior recuperação do número de linfócitos T CD4+ e maior redução da carga viral, sendo disponibilizados para crianças apenas em 1997^{2,5,6}. Em seguida, os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos (ITRNN) também foram acrescentados ao arsenal terapêutico, sendo liberados para crianças após 1998². Assim, com os novos anti-retrovirais, surgiu a terapia tríplice, formada por dois ITRN e um IP⁶⁻⁸ ou dois ITRN e um ITRNN⁹. A erradicação da replicação viral passou a ser visada, e recomendava-se a terapia precoce e agressiva como base do tratamento ARV¹⁰⁻¹².

A terapia combinada modificou a evolução da AIDS, aumentando a expectativa de vida de adultos e crianças¹³⁻¹⁵. Entretanto, no começo da terceira década da pandemia de HIV/AIDS, um grande número de reflexões e questionamentos modificaram as diretrizes do tratamento ARV. A combinação de ARV disponíveis para terapia altamente ativa (HAART) não foi capaz de erradicar o HIV, sendo que a supressão da replicação viral nem sempre é alcançada^{16,17}. Até adultos com boa resposta imunológica e virológica em uso de HAART apresentam duração aproximada da supressão viral em torno de 2 anos¹⁸. Além disso, adesão, efeitos colaterais e a toxicidade das drogas, como lipodistrofia e hiperglicemia, interferem na qualidade de vida, principalmente em pacientes assintomáticos¹⁹.

Uma das questões sobre o tratamento refere-se aos benefícios da introdução de ARV a pacientes assintomáticos ou postergar o tratamento. Até agora, os benefícios potenciais da terapia precoce não demonstraram sobrepor os riscos de um tratamento prolongado. Por essa razão, as recomendações atuais sugerem postergar tratamento até em adultos²⁰⁻²².

Outra importante discussão refere-se a qual seria o melhor esquema para iniciar terapia. O Consenso Brasileiro de Terapia de Crianças Infectadas pelo HIV de 2004²³ ainda recomenda terapia dupla para pacientes com manifestações leves ou moderadas da doença.

Este estudo teve por objetivo a avaliação da efetividade de diferentes regimes ARV em crianças atendidas em um centro de treinamento e referência para HIV/AIDS em Belo Horizonte, verificando a resposta e a duração da terapia dupla e tríplice. Avaliou-se também a idade, contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral ao início do tratamento como fatores preditores da duração do primeiro tratamento e a resposta imunológica e virológica após 8 a 12 semanas de ARV.

Métodos

Estudo de coorte retrospectiva, observacional, conduzido no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias (CTR/DIP) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os pacientes tiveram o diagnóstico da infecção pelo HIV definido pelos métodos padrão e foram acompanhados com avaliação clínica, imunológica e virológica a intervalos aproximados de 3 meses^{23,24}.

A contagem de linfócitos *T-helper* CD4+ T-auxiliares foi realizada pela citometria de fluxo, usando o Coulter EPICS-XL[®] ou o Becton Dickson Facs Count[®]. A carga viral plasmática foi realizada pelo seqüenciamento de nucleosídeo baseado em amplificação (NASBA – Organon-Teknica[®]).

Foram critérios de inclusão: a) pacientes abaixo de 13 anos com o diagnóstico de HIV/AIDS com a primeira terapia ARV; b) ARV iniciada de janeiro de 1998 a dezembro de 2000. Pacientes em que a última visita clínica tenha ocorrido em período superior a 6 meses foram considerados perda de seguimento e não foram incluídos na análise.

Os grupos de terapia foram: a) dupla (dois NRTI) e b) tríplice (dois NRTI + um IP ou um ITRNN). Os pacientes foram divididos entre doença leve/moderada ou avançada, considerando a classificação do Centers for Disease Control and Prevention (CDC)²⁵: leve/moderado para as categorias N1, N2, A1, A2, B1, B2, e avançada para as categorias N3, A3, B3, C1, C2, C3.

Apesar de o Consenso Brasileiro de Terapia Anti-retroviral em Crianças Infectadas pelo HIV²³ recomendar a terapia dupla em crianças com doença leve ou moderada, outros grupos já recomendavam a terapia tríplice ou HAART^{24,26}. Na população estudada, a escolha do regime anti-retroviral ficou a cargo do médico assistente, não havendo interferência da equipe de pesquisadores.

Os critérios de resposta terapêutica, falha terapêutica e intolerância seguiram as definições do Consenso Brasileiro de Terapia Anti-retroviral em Crianças infectadas pelo HIV²³ e do Consenso Americano para o uso de Terapia Anti-retroviral em Infecção pelo HIV em Pediatria²⁴.

Características dos grupos de terapia no início do tratamento foram avaliadas usando qui-quadrado (χ^2) e teste *t*. A proporção de falha entre os grupos foi analisada pela curva de sobrevida usando Kaplan-Meier e o teste de *log rank*. O risco relativo (RR) para a ocorrência do evento nos grupos de terapia também foi calculado com intervalo de confiança (IC) a 95%. Ao início da terapia, a idade, o CD4+

e a carga viral foram avaliados como fatores preditores para o término da primeira terapia através de teste *t*.

Os dados foram analisados utilizando o pacote estatístico SPSS para Windows versão 8.0. Diferença estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

Os dados foram confidenciais, e o consentimento para utilização das informações foi obtido dos pais ou responsáveis legais das crianças. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (COEP) da UFMG.

Resultados

Cento e quinze crianças preencheram os critérios de inclusão. Quatro delas foram consideradas perda de seguimento e não se diferiram significativamente do grupo analisado no que se refere ao sexo, idades, esquema terapêutico, classificação, contagem de CD4+ e carga viral.

Sessenta e cinco pacientes estavam em terapia dupla (86,1% usando AZT+ddI) e 46 estavam em terapia tríplice (71,7% usando AZT+ddI+NfV). Outros esquemas terapêuticos utilizados foram: AZT+3TC; d4T+ddI; AZT+3TC+NfV; d4T+ddI+NfV; AZT+ddI+EFF; AZT+ddI+RTV; e AZT+3TC+RTV. Dez pacientes tiveram a terapia inicial modificada em função da intolerância ou toxicidade e foram excluídos da análise.

Assim, a efetividade da primeira terapia ARV foi avaliada em 101 pacientes, sendo 58 e 43 em terapia dupla e tríplice, respectivamente. A distribuição de idade, classificação, sexo, contagem de linfócitos T CD4+ e

carga viral no início da terapia foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 1).

Quatro pacientes morreram, todos no grupo de terapia dupla inicial. A falha terapêutica foi observada em 33 (56,9%) pacientes em terapia dupla e em 11 (25,6%) do grupo em terapia tríplice. Quando comparados com o grupo em terapia tríplice, os pacientes em terapia dupla apresentaram RR de falha terapêutica de 2,2 (IC95% 1,3-3,9). A falha terapêutica ocorreu por falha virológica em 19 (43,2%), falha virológica e clínica em cinco (11,4%), falha virológica e imunológica em três (6,8%), falha virológica, imunológica e clínica em um (2,3%), falha clínica em quatro (9,1%), falha imunológica em dois (4,5%), falha clínica e imunológica em dois (4,5%), dois óbitos (4,5%) e não definida em seis (13,7%).

A duração média da terapia dupla inicial foi de 26,3 meses (IC95% 29,2-39,5) e, para terapia tríplice, foi de 34,3 meses (IC95% 29,2-39,5), com $\log rank = 5,03$ e $p = 0,025$. A média de diferença da duração entre os grupos de terapia foi de 8 meses (Figura 1).

Quando os pacientes foram estratificados de acordo com a gravidade da doença, não houve diferença estatística entre os grupos de terapia considerando doença leve/moderada ($\log rank = 0,14$ e $p = 0,71$). Entretanto, para pacientes com doença avançada, a diferença estatística do benefício da duração da terapia tríplice foi ainda maior ($\log rank = 16,33$ e $p < 0,001$).

Considerando que os grupos foram comparáveis ao início do tratamento (Tabela 1), apenas o percentual de

Tabela 1 - Características demográficas, imunológicas e virológicas por grupos de terapia ao início da primeira terapia ARV, CTR-DIP, 1998 a 2001

| Variável | Dupla (n = 58) | Tríplice (n = 43) | p |
|--|--------------------------|--------------------------|------|
| Sexo masculino (%) | 32 (55,2) | 20 (46,5) | 0,39 |
| Classificação | | | |
| A2 | 13 (22,4%) | 6 (14%) | 0,17 |
| A3 | 3 (5,2%) | 3 (7%) | |
| B1 | 9 (15,5%) | 0 | |
| B2 | 15 (25,9%) | 6 (14%) | |
| B3 | 6 (10,3%) | 8 (18,6%) | |
| C1 | 1 (1,7%) | 4 (9,3%) | |
| C2 | 2 (3,4%) | 3 (7,0%) | |
| C3 | 9 (15,5%) | 13 (30,2%) | |
| Idade em meses, média (DP) | 36,9 (33) | 29,1 (32,5) | 0,25 |
| CD4+ percentual, média (DP) | 17 (7,6) | 20,1 (9,3) | 0,09 |
| CD4+ absoluto, < 1 ano, média (DP) (n = 13; 19) | 905 (447) | 799 (431) | 0,54 |
| CD4+ absoluto, 1 a 5 anos, média (DP) (n = 34; 19) | 883 (802) | 697 (643) | 0,42 |
| CD4+ absoluto, > 5 anos, média (DP) (n = 11; 5) | 530 (393) | 340 (356) | 0,39 |
| Carga viral, cópias/mL, média (DP) | 1.236.555 (3.927.217) | 1.603.021 (2.954.197) | 0,63 |
| Carga viral, logaritmo, média (DP) | 5,3 (0,8) | 5,6 (0,8) | 0,09 |

ARV = anti-retroviral; CTR-DIP = Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias; DP = desvio padrão.

linfócitos T CD4+ demonstrou diferença estatística nos grupos de sucesso ou falha da primeira terapia ARV (Tabela 2).

A resposta imunológica e virológica comparada entre terapia dupla e tríplice após 8 a 12 semanas de terapia ARV demonstrou maior redução da carga viral nos pacientes com terapia tríplice (Tabela 3).

Discussão

Os resultados demonstraram que as crianças infectadas pelo HIV alcançaram melhores resultados no tratamento com a terapia ARV tríplice, que apresentou maior redução da carga viral (p = 0,001), maior duração (p = 0,025) e menor número de casos com falha terapêutica (RR = 2,2 para terapia dupla). O período de inclusão foi estabelecido para evitar viés de seleção, considerando a história do tratamento ARV disponível e evitando diferenças atribuídas à maior duração da terapia dupla.

Embora a resposta virológica após 8 a 12 semanas de terapia ARV tenha demonstrado maior redução da carga viral em pacientes usando terapia tríplice (p = 0,001), nenhuma diferença estatística foi encontrada na resposta imunológica. Entretanto, menor CD4+ percentual no início do tratamento demonstrou ser o melhor preditor de falha terapêutica (p = 0,001). Essa é uma importante informação, considerando o melhor momento para iniciar tratamento, antes do acometimento do sistema imunológico^{27,28}.

A adesão é essencial para uma boa resposta terapêutica, e dificuldades de compreensão, administração e conservação das drogas são determinantes nesses casos. Considerando os efeitos adversos da ARV e os regimes que requerem grandes volumes de drogas, supõe-se que a adesão à terapia tríplice seja pior que à terapia dupla. Entretanto, mesmo com essa suposta pior adesão, a análise da curva de sobrevida para a primeira terapia dupla e tríplice demonstrou benefício desta última (Figura 1).

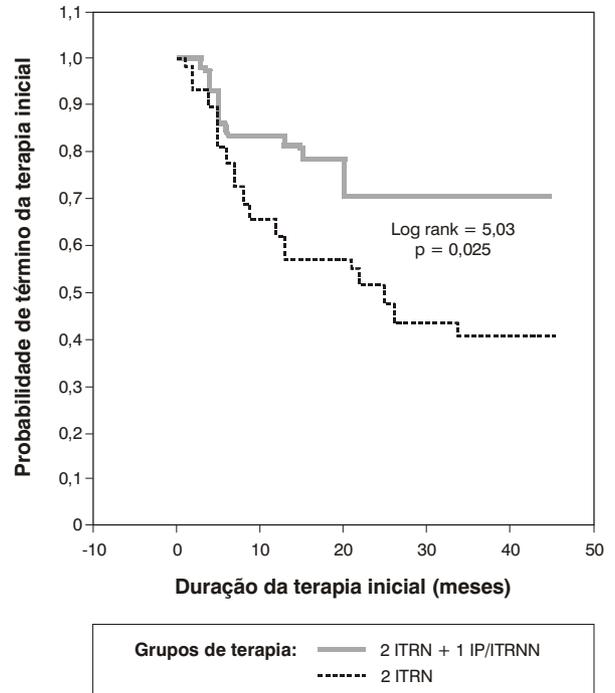


Figura 1 - Curva de sobrevida da terapia dupla e tríplice em crianças de primeiro esquema ARV, janeiro de 1998 a dezembro de 2001

ARV = anti-retroviral; IP = inibidores da protease; ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos; ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos.

Estudos internacionais demonstraram vantagens da terapia tríplice na população pediátrica. O estudo PENTA 5⁶ demonstrou superioridade de regime contendo IP em crianças virgens de tratamento. Embora o presente estudo não tenha sido randomizado, o grupo em terapia tríplice apresentou benefícios virológicos semelhantes, com redução

Tabela 2 - Avaliação da idade, linfócitos T CD4+ e carga viral ao início do tratamento ARV como preditores para o término da primeira terapia, CTR-DIP, 1998 a 2001

| Variável | Grupos avaliados | | p |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-------|
| | Com término (n = 44) Média (DP) | Sem término (n = 57) Média (DP) | |
| Idade, meses | 37 (33,3) | 30,9 (32,5) | 0,35 |
| CD4+, percentual | 15,1 (6,6) | 21 (9,0) | 0,001 |
| CD4+ absoluto, < 1 ano (n = 12; 20) | 750 (440) | 899 (431) | 0,38 |
| CD4+ absoluto, 1 a 5 anos (n = 23; 30) | 655 (512) | 943 (879) | 0,19 |
| CD4+ absoluto, > 5 anos (n = 9; 7) | 395 (250) | 553 (517) | 0,46 |
| Carga viral, cópias/mL | 1.054.007 (2.195.836) | 1.634.886 (4.194.522) | 0,46 |
| Carga viral, logaritmo | 5,2 (0,8) | 5,5 (0,8) | 0,08 |

ARV = anti-retroviral; CTR-DIP = Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias; DP = desvio padrão.

Tabela 3 - Variação média de linfócitos T CD4+ carga viral em terapia dupla e tríplice após 8 a 12 semanas de tratamento, CTR-DIP, 1998 a 2001

| Variável | Grupos de terapia | | p |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------|
| | Dupla (n = 58) Média (DP) | Tríplice (n = 43) Média (DP) | |
| CD4+, percentual | +6,1 (8,9) | +4,0 (12,4) | 0,38 |
| CD4+, < 1 ano (n = 13; 19) | +609 (796) | +450 (506) | 0,55 |
| CD4+, 1 a 5 anos (n = 34; 19) | +266 (596) | +352 (472) | 0,64 |
| CD4+, > 5 anos (n = 11; 5) | -36 (443) | +205 (143) | 0,27 |
| Carga viral, cópias/mL | -671.284 (1.505.680) | -1.598.123 (3.102.535) | 0,11 |
| Carga viral, logaritmo | -1,2 (1,3) | -2,5 (1,7) | 0,001 |

CTR-DIP = Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias; DP = desvio padrão.

média de 2,5 *log* na carga viral plasmática após 8 a 12 semanas de tratamento (Tabela 3).

Nachman et al.⁷ (PACTG 338) publicaram os resultados de um ensaio clínico com pacientes já em uso de NRTI, que poderia ter prejudicado a resposta virológica. A terapia tríplice (AZT+3TC+RTV) apresentou maior número de pacientes com carga viral indetectável por maior período de tempo. Para evitar interferência de qualquer terapia prévia, o presente estudo avaliou apenas pacientes em seu primeiro regime ARV.

Gortmaker et al.¹⁴ (PACTG 219) enfatizaram os benefícios adquiridos após introdução dos IP em pediatria, principalmente a redução da mortalidade em crianças com HIV/AIDS. Ressalta-se também a importância da metodologia empregada no presente estudo. A análise retrospectiva de condutas estabelecidas é importante para definir novas diretrizes. A gravidade da doença é uma importante variável a ser controlada^{7,8,14} e essa recomendação foi seguida nesta avaliação. A diferença entre terapias foi inclusive maior quando se considerou pacientes mais graves.

Considerando a avaliação de valores preditores para resposta terapêutica em crianças descrita na literatura²⁹, o presente estudo identificou o percentual de CD4+ inicial como preditor da primeira falha terapêutica (Tabela 2). Esses valores correspondem à categoria imunológica 2, que define indicação de tratamento. A avaliação do CD4+ deve considerar a faixa etária pediátrica, que pode ter sido prejudicada pelo número reduzido de pacientes em cada grupo estratificado.

A carga viral inicial não demonstrou ter valor preditivo na ocorrência do evento. Esta avaliação pode ter sido prejudicada pela dificuldade em definir quais valores poderiam ser considerados altos para indicar tratamento^{10,13,23,29}.

O objetivo da terapia é obter maior redução da carga viral pelo maior período de tempo possível. Além disso, a

detecção da replicação é relacionada à maior possibilidade de emergência de resistência e de falha virológica^{11,22,24}. Com a HAART, adultos mantêm supressão de carga viral por pelo menos 2 anos, evento considerado mais raro em crianças. Conseqüentemente, a redução da carga viral esperada segue os critérios de consenso para definição de boa resposta terapêutica^{23,24}. Neste estudo, a resposta eficaz apresentou uma duração média de 2 anos e 10 meses para os pacientes em terapia tríplice, dado compatível com adultos.

Considerando os ARV atualmente disponíveis, o uso do esquema tríplice é recomendado para crianças infectadas pelo HIV quando o tratamento é indicado, devido a uma melhor resposta virológica e maior duração desse esquema terapêutico descrito na literatura e nos resultados apresentados neste estudo. Quando indicado, é essencial que se inicie com o esquema ARV mais eficaz disponível, pois pacientes sem exposição prévia aos medicamentos apresentam melhor resposta terapêutica^{22,24,29}.

Referências

1. US Food and Drug Administration. Antiretroviral HIV drug approvals and pediatric labeling information [atualizado out 2005]. <http://www.fda.gov/oashi/aids/status.html>.
2. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Petrie B, Fowler MG, et al.; For the AIDS Clinical Trials Group 152 Study Team. Zidovudine, didanosine or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med.* 1997;336:1704-12.
3. McKinney RE Jr, Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ, et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group 300 Study Team. *J Pediatr.* 1998;133:500-8.
4. A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. *AIDS.* 1998;12:F151-60.

5. Essajee SM, Kim M, Gonzales C, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, et al. Immunologic and virologic responses to HAART in severely immunocompromised HIV-1 infected children. *AIDS*. 1999;13:2523-32.
6. Gibb DM. A randomized trial evaluating three NRTI regimens with and without nevirapine in HIV-infected children: 48 week follow-up from the Penta 5 trial. *AIDS*. 2000;14 Suppl 4:58.
7. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children – a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2000;283:492-8.
8. Gibb DM, Newberry A, Klein N, Rossi A, Grosch-Woener I, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1 infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. *Lancet*. 2000;355:1331-2.
9. Burchett SK, Carey V, Yong F, Sullivan J, Sulzbacher S, Civitello L, et al. Virologic activity of didanosine (ddI), zidovudine (AZT) and nevirapine (NVP) combinations in pediatric subjects with advanced HIV disease (ACTG 245). In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1998 Feb 1-5; Chicago. (Abstract 271.)
10. Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, Mayack S, Sharkey M, Stevenon M, et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1 specific immune responses. *J Virol*. 2000;74:6984-91.
11. Palumbo PE. Antiretroviral therapy of HIV infection in children. *Pediatr Clin N Am*. 2000;47:155-69.
12. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med*. 1995;333:450-1.
13. Sharland M, Gibb D, Giaquinto C. Current evidence for the use of paediatric antiretroviral therapy – a PENTA analysis. *Eur J Pediatr*. 2000;159:649-56.
14. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2001;345:1522-8.
15. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*. 2000;284:190-7.
16. Dornadula G, Zhang H, VanUitert B, Stern J, Livornese L Jr, Ingerman MJ, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy. *JAMA*. 1999;282:1627-32.
17. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, Macken CA, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1999;340:1614-22.
18. Condra JH. Resisting resistance: maximizing the durability of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 1998;128:951-4.
19. Hirschel B, Francioli P. Progress and problems in the fight against AIDS. *N Engl J Med*. 1998;338:906-8.
20. Tebas P. When should antiretroviral therapy be initiated? *Medscape HIV/AIDS*. 2002;8. <http://www.medscape.com/Medscape/HIV/journal/2002/v08.n01/mha0117.02.teba/mha0117.02.teba-01.html>. Acesso: 01/02/2001.
21. Eron IE. Initial therapy: when to start, what to start with? In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001 Feb 4-8; Chicago. <http://www.medscape.com/viewarticle/416522>. Acesso: 28/12/2001.
22. Gallant JE. Antiretroviral therapy: starting, continuing and fixing. *Medscape HIV/AIDS Annual Update 2001*. <http://hiv.medscape.com/Medscape/HIV/AnnualUpdate/2001/mha.update06.03.gall/mha04.gall-01.html>. Acesso: 22/11/2001.
23. Brasil, Ministério da 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. <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7B88EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B88FCFB9A-6418-47C5-9D9F-70440233DE94%7D/consensocriancas2004.pdf>. Acesso: 13/03/2005.
24. US Department of Health and Human Services, HIV/AIDS Treatment Information Service. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [atualizado 3 nov 2005]. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Acesso: 20/11/2005.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system of human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994;43:1-10.
26. Sharland M, di Zub GC, Ramos JT, Blanche S, Gibb DM, PENTA Steering Committee. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. *Pediatric European Network for Treatment of AIDS. HIV Med*. 2002;3:215-26.
27. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:2251-7.
28. Mitsuyasu RT. How long can you go? Predictive value of pretreatment CD4+ cell count and viral load. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001 Feb; Chicago. <http://www.medscape.com/viewarticle/416528> Acesso: 28/12/2001.
29. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected children. *JAMA*. 1998;279:756-61.

Correspondência:

Jorge A. Pinto

Faculdade de Medicina - UFMG

Av. Alfredo Balena, 190, 3º andar (DIP - Sala 3054), Santa Efigênia

CEP 30130-100 – Belo Horizonte, MG

E-mail: jpinto@medicina.ufmg.br