

When should we treat children with HIV?

Quando tratar as crianças com HIV?

James M. Oleske*

Romanelli et al. revisaram a evolução da terapia anti-retroviral (ARV) implementada entre janeiro de 1998 e dezembro de 2001 na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e concluíram que a ARV tríplice foi mais eficaz do que a ARV dupla¹. Essa conclusão reflete, em parte, as diretrizes para ARV em crianças infectadas pelo HIV nos Estados Unidos. Desenvolvidas em 1993, essas diretrizes têm sido atualizadas periodicamente (última atualização em 11 de março de 2005) pelo Grupo de Trabalho em Terapia Anti-Retroviral e Manejo Médico de Crianças Infectadas pelo HIV (*Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children*), formado por especialistas no cuidado de bebês, crianças e adolescentes com HIV e convocado por três organizações de escopo nacional nos Estados Unidos (*National Resource Center – François-Xavier Bagnoud Center, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, UMDNJ; Health Resources and Service Administration, HRSA; e National Institutes of Health, NIH*)². As diretrizes atualizadas refletem os principais passos que têm sido dados na pesquisa laboratorial e clínica, inclusive o lançamento e desenvolvimento de novas classes de medicamentos que permitem uma redução significativa na carga viral, levando a menor mortalidade e progressão da doença. Embora a patogênese da infecção por HIV e os princípios gerais do tratamento sejam os mesmos para adultos, adolescentes, crianças e bebês com HIV, a ARV em crianças exige que sejam considerados diversos fatores específicos dessa população, inclusive diferenças em termos de farmacocinética e marcadores virológicos e imunológicos em comparação com pacientes mais velhos, assim como questões de adesão próprias da idade³.

Em lactentes infectados pelo HIV, o início precoce de ARV tornou-se o padrão para reduzir a mortalidade e a

emergência de mutações de resistência simultaneamente à preservação da função imunológica^{4,5}. Há várias questões que tornam o tratamento do HIV mais problemático nas crianças. Entre elas, o momento da infecção por HIV, que ocorre quando o seu sistema imune ainda está em desenvolvimento e portanto mais suscetível aos efeitos negativos da infecção por HIV. A farmacocinética das múltiplas drogas usadas no tratamento de HIV muda à medida que os lactentes se tornam crianças e as crianças se tornam adolescentes. Esse fator também é responsável por uma progressão mais rápida da doença em pacientes pediátricos e pela exigência de tratamentos permanentes durante o crescimento e desenvolvimento normais na infância.

A farmacocinética das drogas anti-retrovirais não apenas varia com a idade na faixa pediátrica; parece que as crianças sofrem de toxicidade aumentada, tanto aguda como de longo prazo⁶. Além disso, questões de adesão em bebês, crianças e adolescentes podem afetar a efetividade dos regimes anti-retrovirais, o que exige o desenvolvimento de drogas mais especificamente apropriadas para essa faixa etária, contemplando características como melhor tolerabilidade.

Recomendações para tratamento

Crianças menores de 12 meses

O risco de progressão da doença está inversamente correlacionado com a idade da criança, sendo o maior risco de progressão no primeiro ano de vida. Aos 12 meses de idade, cerca de 50% das crianças infectadas pelo HIV desenvolvem supressão imunológica moderada, enquanto 20% desenvolvem supressão imunológica severa. Contudo, nossa capacidade de diferenciar as crianças em risco para progressão rápida vs. progressão lenta da doença por parâmetros clínicos e laboratoriais é muito limitada, principalmente em crianças pequenas⁷. Apesar disso, em geral, lactentes que receberam tratamento precoce com terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) tiveram uma probabilidade significativamente menor de chegar a AIDS ou morte em comparação com aqueles que não receberam nenhum tratamento.

O Grupo de Trabalho recomenda introdução da terapia em todos os bebês com menos de 12 meses que apresentam

**Veja artigo relacionado
na página 260**

* MD, MPH, Professor of Pediatrics, François-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights, Boston, MA, USA. Director, Division of Allergy, Immunology & Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ), Newark, NJ, USA.

Como citar este artigo: Oleske JM. When should we treat children with HIV? *J Pediatr* (Rio J). 2006;82:243-5.

doi:10.2223/JPED.1515

sintomas clínicos ou imunológicos de doença por HIV, independentemente da carga viral; também indica que o tratamento pode ser considerado em bebês selecionados que são assintomáticos e apresentam parâmetros imunes normais mas têm fatores de risco adicionais para uma possível progressão rápida, como alta carga viral materna no parto.

Crianças com 12 meses ou mais de idade

O risco de progressão rápida da doença é menor em crianças com mais de 1 ano. Está claro que as crianças com AIDS clínica ou imunossupressão grave estão em risco para o avanço da doença e morte. Contudo, as crianças com mais de 12 meses de idade, com sintomas clínicos de leves a moderados ou imunossupressão moderada, têm menos risco de avanço; além disso, a carga viral plasmática fornece informações úteis sobre o risco de progressão da doença⁸.

O Grupo de Trabalho recomenda que o tratamento seja iniciado em crianças com AIDS ou imunodepressão severa e que seja considerado em crianças com sintomas clínicos de leve a moderados, imunodepressão moderada ou carga viral de HIV > 100.000 cópias/mL. Outros fatores que podem afetar a decisão quanto ao tratamento incluem segurança, questões de adesão e taxa de progressão clínica, virológica e imunológica.

Escolha da terapia anti-retroviral inicial

Atualmente, existem 21 drogas anti-retrovirais aprovadas pela FDA para uso em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 13 das quais foram aprovadas para uso pediátrico. Essas drogas são divididas em quatro grandes classes: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos ou nucleosídeos (ITRNt, ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease e inibidores de fusão.

As recomendações da terapia inicial ótima para crianças são constantemente modificadas à medida que novos dados são disponibilizados, novas terapias ou medicamentos são desenvolvidos e mais toxicidades são reconhecidas. As recomendações do Grupo de Trabalho acerca dos regimes para uso na terapia inicial foram baseadas nos seguintes critérios: dados sobre a durabilidade da supressão viral e resposta clínica e imunológica; incidência e tipos de toxicidade associados a drogas; disponibilidade e palatabilidade das formulações para crianças; frequência da dosagem e exigências de associação de alimento e fluidos; e potencial para interação medicamentosa. Os regimes preferenciais para terapia inicial em crianças incluem as combinações de dois ITRNs mais um dos inibidores de protease preferenciais recomendados, ou a combinação de dois ITRNs mais ITRNN².

Mudanças na terapia anti-retroviral

As razões para se considerar uma mudança na terapia anti-retroviral são listadas a seguir:

1. evidências de progressão da doença baseadas em parâmetros virológicos, imunológicos ou clínicos;
2. toxicidade ou intolerância ao regime atual;
3. novos dados que demonstrem que um regime diferente é melhor do que o atual.

Quando o tratamento falha, um dos primeiros aspectos a serem considerados é um possível problema de adesão. Nesse caso, talvez seja necessário lançar mão de terapia de observação direta para distinguir entre adesão inadequada e falha da medicação. Essas questões de adesão devem ser tratadas antes de se iniciar um novo regime, para aumentar a probabilidade de sucesso. Ao escolher um novo regime anti-retroviral, as indicações que justificam a mudança precisam ser consideradas em primeiro lugar (por exemplo, toxicidade/intolerância vs. resistência à droga vs. baixa adesão). Infelizmente, os dados são limitados acerca da farmacocinética, dosagem adequada e segurança de diversas combinações de drogas anti-retrovirais nas crianças. Nesse caso, é necessário extrapolar as conclusões de ensaios clínicos com adultos.

Conclusão

O manejo da infecção por HIV na população pediátrica está evoluindo rapidamente e se tornando cada vez mais complexo. Isso se deve ao fato de que o tratamento adequado de lactentes, crianças e adolescentes com HIV exige que sejam considerados diversos fatores específicos a essas populações, inclusive diferenças na farmacocinética dos medicamentos e nos marcadores virológicos ou imunológicos em comparação aos pacientes mais velhos, além de questões de adesão relacionadas à idade.

A determinação das respostas imunológicas ou virológicas é essencial para monitorar e modificar o tratamento anti-retroviral em crianças, adolescentes e adultos infectados. A escolha do regime anti-retroviral deve depender da consideração de aspectos específicos da idade, da eficácia dos regimes anti-retrovirais extrapolados de ensaios clínicos e da consideração de fatores associados a possíveis limitações das opções futuras de tratamento, como a presença de ou potencial desenvolvimento futuro de resistência anti-retroviral.

Observações pessoais

O uso de terapia anti-retroviral combinada em lactentes, crianças e adolescentes reduziu a morbidade e a mortalidade, além de promover a qualidade de vida de pacientes com HIV adquirido no período perinatal, tornando o HIV uma doença crônica, com os lactentes infectados agora sobrevivendo até a terceira década de vida⁶.

Com a introdução dos inibidores de protease, em 1996, a mortalidade anual caiu em 70% nos casos pediátricos capazes de tolerar tratamento crônico com três drogas de pelo menos duas das principais classes de anti-retrovirais⁴. Esse marco é atribuído à diminuição na carga viral e à conseqüente reconstituição do sistema imune e

redução drástica nas infecções oportunistas que antes eram freqüentemente a causa de morte precoce nas crianças infectadas pelo HIV no período perinatal⁹. A restauração do sistema imune também permitiu às crianças evitar o tratamento com drogas antimicrobianas, que apresentam elas próprias toxicidade significativa, além de acrescentar perfis de medicamentos adversos àqueles da terapia anti-retroviral.

Desde o advento da HAART e da implementação de diretrizes de tratamento, observamos uma mudança importante no Centro François-Xavier Bagnoud (FXB) para Prevenção e Tratamento de Infecção Perinatal por HIV da Universidade de Medicina e Odontologia de Nova Jérsei (*University of Medicine and Dentistry of New Jersey*), em Newark. Em 1995, 35 de nossos pacientes morreram após uma infância marcada por dor e sofrimento significativos¹⁰. Em 2005, nenhum de nossos pacientes morreu, apesar do aumento real no número de crianças e adolescentes acompanhados no FXB. Quando o nosso primeiro programa de AIDS foi estabelecido, em 1985, tínhamos poucas expectativas de que qualquer dos lactentes sob nossos cuidados sobreviveria o bastante para freqüentar a escola. Este ano, um de nossos pacientes infectados no período perinatal, hoje um jovem adulto, formou-se em medicina e está se preparando para ser pediatra especializado em doenças infecciosas.

Agora que a infecção por HIV se tornou uma doença crônica e não universalmente letal, precisamos redobrar os nossos esforços para maximizar sua prevenção e tratamento. Esse objetivo exige a disponibilidade e a oferta de cuidado pré-natal para todas as mulheres grávidas, de forma que a doença das próprias mães possa ser bem controlada, e que tanto ela quanto seu futuro bebê possam aproveitar os benefícios de estratégias terapêuticas que comprovadamente previnem a transmissão perinatal de HIV. Esse desafio é obviamente dificultado pelo acesso limitado aos serviços de saúde pelas populações menos privilegiadas tanto nos Estados Unidos quanto no mundo. No entanto, essas barreiras precisam ser vencidas para evitar que milhões de lactentes sejam infectados com essa doença prevenível. Se decidirmos não aceitar esse desafio internacionalmente, a estabilidade global será negativamente afetada pela morte e sofrimento contínuo. O enfoque principal para a prevenção da infecção perinatal em todo o mundo será a garantia de provisão de tratamento/profilaxia ARV¹¹ para grávidas com HIV; se isso falhar, será necessária uma vacina terapêutica ou outra terapia imune que amplie os benefícios do tratamento anti-retroviral para o recém-nascido. Tais terapias de base imune, ou vacinas terapêuticas, usadas em combinação com um tratamento anti-retroviral mais efetivo, poderão erradicar os últimos vestígios do HIV, finalmente trazendo a cura para indivíduos agora cronicamente infectados.

Embora algumas das informações acerca da eficácia de drogas anti-retrovirais possam ser extrapoladas a partir de ensaios clínicos com adultos, também são necessários ensaios clínicos pediátricos para determinar o impacto das drogas sobre as manifestações específicas da infecção por HIV em crianças, inclusive sobre o crescimento, desenvolvimento e potenciais complicações de longo prazo. O manejo da infecção por HIV nas populações pediátricas está evoluindo rapidamente e se tornando cada vez mais complexo. Eficácia imperfeita, toxicidades significativas e uma resistência emergente tornam necessário o desenvolvimento de novos e melhores agentes anti-retrovirais. As empresas farmacêuticas e o governo federal também precisam colaborar para assegurar a disponibilidade de formulações adequadas para administração em bebês e crianças, ao mesmo tempo em que novas drogas são avaliadas e aprovadas para uso em adultos.

Referências

1. 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.
2. Working Group on Antiretroviral Therapy: National Pediatric HIV Resource Center. Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis*. 1993;12:513-22.
3. Gray L, Newell ML, Thorne C, Peckham C, Levy J. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*. 2001;108:116-22.
4. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR 3rd, 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.
5. Soh CH, Oleske JM, Brady MT, Spector SA, Borkowsky W, Burchett SK, et al. Long-term effects of protease-inhibitors-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. *Lancet*. 2003;362:2045-51.
6. Brogly S, Williams P, Seage GR 3rd, Oleske JM, Van Dyke R, McIntosh K, et al. Antiretroviral treatment in pediatric HIV in the United States: from clinical trials to clinical practice. *JAMA*. 2005;293:2213-20.
7. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, Kuhn L, Palumbo P, Nesheim S, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS*. 2003;17:867-77.
8. Galli L, DeMartino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol*. 2000;29:573-8.
9. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Dankner WM, Chernoff MM, Nachman SA, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*. 2006;296:292-300.
10. Gaughan DM, Hughes MD, Seage GR, Selwyn P, Carey VJ, Gortmaker SL, et al. The prevalence of pain in pediatric HIV/AIDS as reported by participants in the Pediatric Late Outcomes Study (PACTG 219). *Pediatrics*. 2002;109:1144-52.
11. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-80.