

Tratamento das Crianças vivendo com HIV

Solange Dourado de Andrade

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

Manaus - Amazonas



Conflito de interesse

Participação remunerada em Advisory Board SANOFI ,Pfizer e GSK

Membro do CTAFVI – MS

Membro do grupo revisor dos manuais do CRIE e Eventos Adversos - MS

Membro do Comitê de Terapia ARV Crianças



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexuais

NOTA INFORMATIVA Nº 6/2021-.DCCI/S

Dispõe sobre a
100mg (RAL)
crianças exp
pelo HIV em
tratamento
do maneje
peso.

NOTA INFORMATIVA Nº 6/2021-.DCCI/SVS/MS

Dispõe sobre a recomendação do medicamento Raltegravir 100mg (RAL) granulado para suspensão oral no tratamento de crianças expostas ou vivendo com HIV, o diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças com menos de 18 meses de idade e sobre o tratamento para crianças vivendo com HIV, e inclui orientações do manejo de crianças expostas ao HIV pré-termo e ou/ baixo peso.

I – CONTEXTUALIZAÇÃO

Considerando as notas informativas nº 2/2021-.DCCI/SVS/MS e nº 3/2021-.DCCI/SVS/MS, respectivamente, sobre a recomendação do medicamento Raltegravir 100mg (RAL) granulado para suspensão oral no tratamento de crianças expostas ou vivendo com HIV, sobre atualizações nas recomendações de tratamento de crianças vivendo com HIV, esta nota tem como objetivo acrescentar informações sobre o manejo de crianças expostas ao HIV pré-termo e ou/ baixo peso.

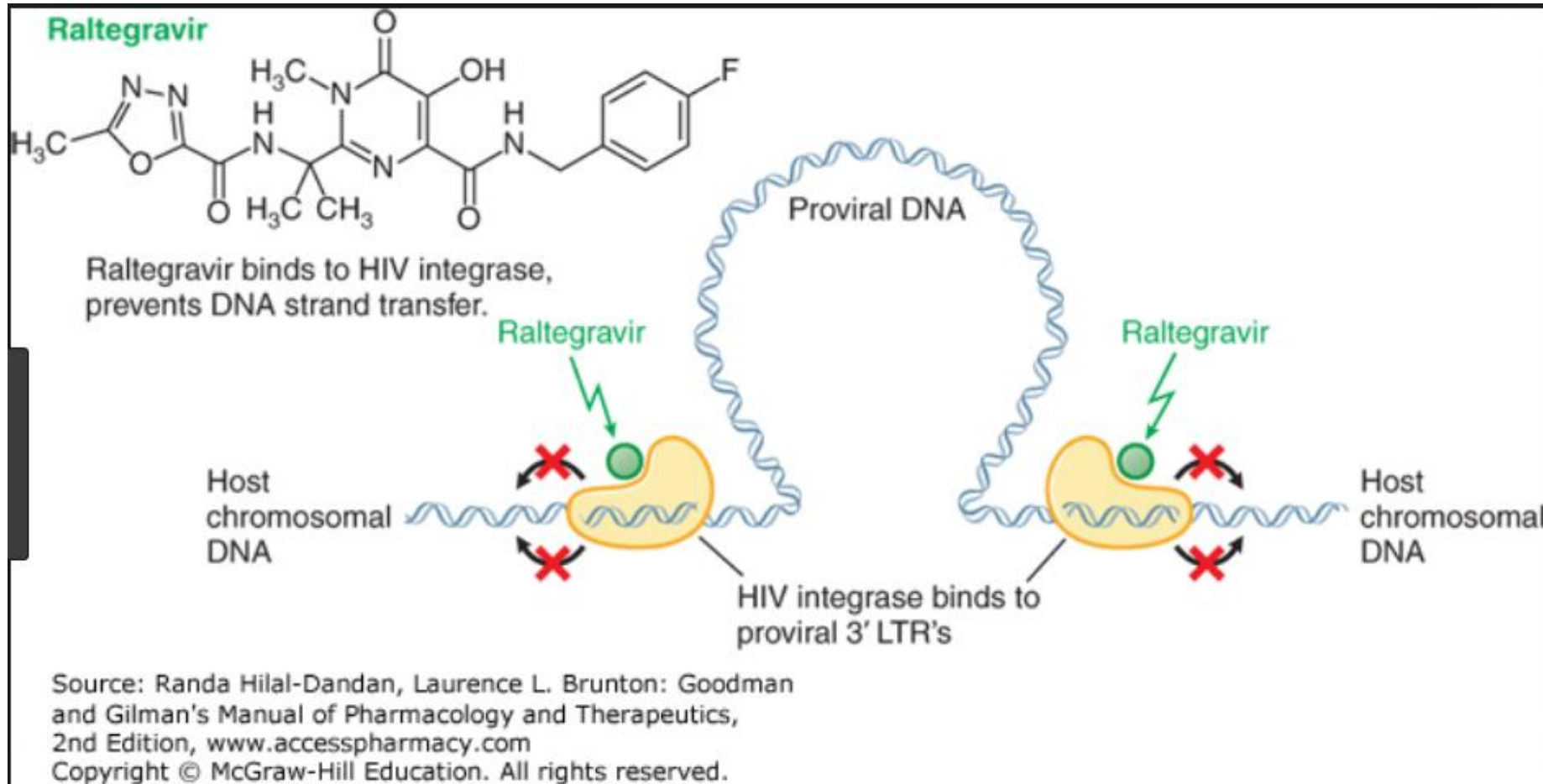
II – PROFILAXIA DAS CRIANÇAS EXPOSTAS AO HIV

Para a definição do esquema profilático, a criança deverá ser classificada em ALTO ou BAIXO risco de exposição, conforme os critérios presentes no **Quadro 1**.
Para eficácia da medida, a profilaxia deve ser iniciada o mais precocemente possível após o nascimento, preferencialmente nas primeiras quatro (4) horas de vida. A indicação da profilaxia após 48 horas do nascimento deve ser avaliada de forma individualizada.

Considerando aumentar a eficácia dessa medida de prevenção e a alta prevalência de resistência aos Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo (ITRNN) em genotipagens de crianças com idade inferior a 18 meses, modifica-se os esquemas profiláticos do grupo de **alto risco** de exposição.
O esquema é composto de três antirretrovirais: Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) e Raltegravir (RAL). Este esquema de profilaxia deverá ser administrado por **28 dias**.
O RAL não pode ser administrado em crianças com idade gestacional **abaixo de 37 semanas**. Para esta situação, o esquema será com AZT e 3TC por **28 dias** concomitante com nevirapina (NVP) por **14 dias**.
Aqueles crianças com idade gestacional abaixo de 34 semanas, deverão realizar a profilaxia apenas com AZT durante 28 dias, independentemente do risco de exposição ao HIV.

Crianças do grupo de baixo risco permanecem com a profilaxia contendo apenas AZT por 28 dias.

Inibidor de Integrase



TRATAMENTO em crianças menores de 2 anos

TARV inicial

- ITRN + IP
- Eficácia clínica, virológica e imunológica
- Elevada barreira genética
- 14 a 24 meses – era única opção como 3º ARV

Tabela 2. Terapia Antirretroviral^A para crianças com idade inferior a 2 anos

Faixa etária	Esquema terapêuticos			
	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC	RAL	AZT + 3TC	LPV/r
3 meses a 2 anos	ABC ^B + 3TC	RAL	AZT + 3TC	LPV/r

HLA B5701

Backbone

Incorporação de Inibidor de Integrase

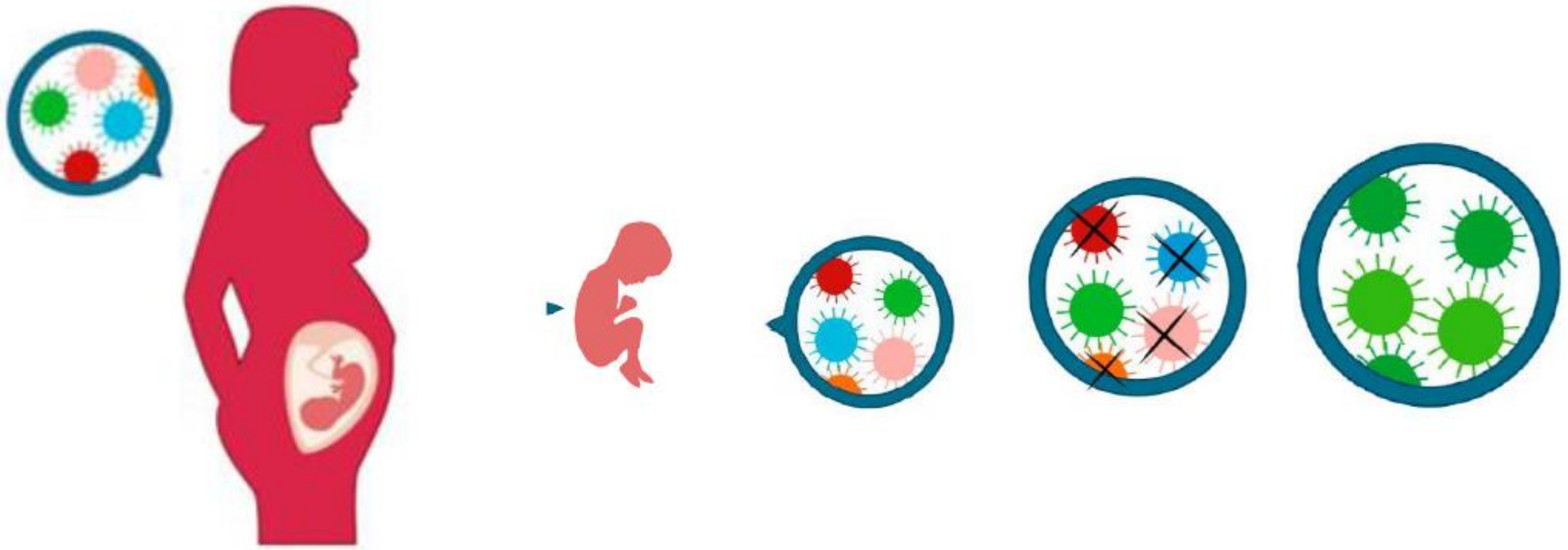
Inibidores de Integrase

- Melhor eficácia
- Mais alta barreira genética
- Menor toxicidade
- Menos interações medicamentosas
- Melhor posologia
- Apresentação em grânulos



A dose do raltegravir granulado usado no tratamento para crianças vivendo com HIV acima de 4 semanas é: 6mg/kg/dose a cada 12horas.

Exposição intra útero



TROCA de terapia em crianças menores de 2 anos

IV- DA TROCA DE ESQUEMA PARA CRIANÇAS VIVENDO COM HIV ABAIXO DE DOIS ANOS JÁ EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Crianças vivendo com HIV e que já estejam em TARV, contendo nevirapina ou lopinavir/ritonavir, poderão realizar as substituições de ARV por Raltegravir 100 mg granulado, desde que apresentem as seguintes condições:

- Boa adesão a TARV E,
- Carga viral indetectável nos últimos seis meses.

Importante ressaltar que crianças em uso de Nevirapina façam a substituição de terapia conforme os critérios acima.

As crianças em uso de nevirapina e com carga viral detectável, deve-se considerar a solicitação de genotipagem, avaliação com médico referência em genotipagem (MRG) e a troca para lopinavir/ritonavir.

Para as crianças com boa adesão ao esquema contendo lopinavir/ritonavir não há necessidade de substituição.

Boa adesão

Carga Viral
INDETEC

POSSIBILIDADE
de troca 3º ARV
por Raltegravir

3 Terapia em crianças MAIORES de 2 anos

V - TRATAMENTO PARA CRIANÇAS VIVENDO COM HIV ACIMA DE DOIS ANOS

Para a população pediátrica; as opções de medicamento são restritas, principalmente pela falta de formulações específicas. Sendo a infecção pelo HIV uma doença crônica, a introdução dos antirretrovirais deve ser feita de forma racional e ponderada para escolha dos esquemas iniciais e subsequentes. As crianças infectadas pelo HIV, em sua maioria, possuem histórico de exposição aos ARV desde a vida intrauterina e após o nascimento.

A nevirapina (NVP) é um antirretroviral amplamente utilizado em pediatria devido a sua posologia e melhor palatabilidade quando comparado com outros antirretrovirais disponíveis para este grupo etário.

No entanto, em contexto mundial, com a apresentação de novos medicamentos e pelas altas taxas de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN), este antirretroviral apresenta redução nas prescrições, sendo substituído por aqueles com melhor eficácia e barreira genética.

Com base no exposto e priorizando o grupo etário até 2 anos de idade, para o qual a nevirapina compõe única opção para profilaxia do recém-nascido exposto ao HIV – alto risco - e única alternativa como terceiro antirretroviral ao esquema, o Departamento de Doenças Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) solicita que a nevirapina seja substituída em todas as pessoas vivendo com HIV com idade superior a 2 anos.

Para aqueles com carga viral indetectável e com boa adesão, o raltegravir é a opção preferencial de terceiro antirretroviral para crianças entre 2 a 12 anos de idade, em substituição à nevirapina. As opções de ARV alternativo, para terceiro antirretroviral, deverão ser avaliadas conforme as recomendações para cada faixa etária, conforme presente na Tabela 3.

TARV > 2 anos

LOP R

As principais desvantagens relacionadas ao uso de IP/r são as alterações metabólicas, como dislipidemia, lipodistrofia e resistência à insulina e a sua palatabilidade.

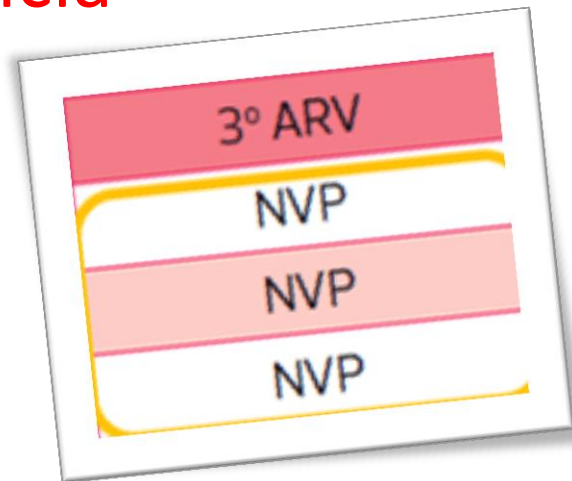
ITRNN

Nevirapina:

- . Palatabilidade
- . Alta resistência

Maior toxicidade

Baixa barreira: comprometendo a classe



Resistência

Brasil	2007/2008	2013/2015*
ITRN	2,3%	3,6%
ITRNN	4,2%	5,8%
IP	1,9%	1,6%
	Global: 8,1%	Global: 9,5%



OMS- Níveis intermediários de resistência
(5% to 15%)

2001 – Criação da Rede de Isolamento e Caracterização do HIV-1 – **RENIC**
Global: 6,6 %

Nevirapina



**Raltegravir granulado
ou comprimido**



Tabela 3. Terapia Antirretroviral para crianças acima de 2 anos

Esquemas terapêuticos

Faixa etária	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3ºARV
2 a 6 anos	ABC ^A + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF ^B + 3TC	LPV/r
6 a 12 anos	ABC ^A + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF ^B + 3TC	ATZ/r EFZ ^C
Acima de 12 anos	TDF ^B + 3TC	DTG	ABC ^A + 3TC AZT + 3TC	ATZ/r

Dolutegravir

Brasil – 6 a 12 anos - 2021

Table 1. Summary of options for first-, second- and third-line ART regimens for adults (including pregnant women and adolescents) and children

Population	First-line	Second-line	Third-line
Adults and adolescents (including women and adolescent girls of child bearing potential or pregnant)	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r + DTG + 1–2 NRTIs (consider genotyping if possible)
Children	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + DTG	
	2 NRTIs + NNRTIs	2 NRTIs + DTG	

O Dolutegravir pode compor os esquemas de TARV em crianças a partir dos seis anos de idade e com peso superior a 20 kg¹²⁰.

Key: ATV/r, atazanavir/ritonavir; DTG, dolutegravir; DRV/r, darunavir/ritonavir; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir/r;



Objetivos da Terapia antirretroviral



OBJETIVOS DA TARV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:

- > Reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;
- > Propiciar crescimento e desenvolvimento adequados;
- > Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de complicações infecciosas e não infecciosas;
- > Proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos ARV;
- > Reduzir o processo inflamatório;
- > Diminuir o reservatório viral.

Genotipagem

CNES: 3272974 COVISA Nº: 35503080186400039411 Coleta do Material: EXTERNA - FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO CRBIO: 287/01

RESISTÊNCIA GENOTÍPICA DO HIV-1

AMOSTRA: PLASMA EDTA
METODOLOGIA: Sequenciamento genômico da transcriptase reversa e protease do gene pol do HIV-1

Subtipo: B

Transcriptase reversa: B
Todas as mutações detectadas (Usando HXB2 como sequência de referência)

Transcriptase reversa: K49R, V60I, S68G, T69N, V106I, V118I/V, I135T, K173T, Q174K, T200A, I202V, R211K, L214F
T69N, V106I, V118I

As mutações de resistência em negrito com base no Algoritmo Brasileiro

Protease: V3I, G17E/G, L19I, S37C, P39P/Q/S/X, R41K/R, L63P, V77I
R41K, L63P, V77I

As mutações de resistência em negrito com base no Algoritmo Brasileiro

Interpretação genotípica (Stanford-8.6.1, Algoritmo Brasileiro-13 (12-2015))

Classe	Medicamento	STANFORD		ALGORITMO BRASILEIRO	
		S	ND	S	ND
ITRN	AZT	S		S	
	ddi	S		S	
	d4T	S		S	
	3TC	S		S	
	FTC	S		S	
	Abacavir	S		S	
	Tenofovir	S		S	
ITRNN	Tenofovir-3TC	ND		ND	
	AZT+3TC	ND		ND	
ITRNN	Nevirapina	PBNR	V106I	S	
	Efavirenz	S		S	
	Etravirina	PBNR	V106I	ND	V106I
	Rilpivirina	PBNR	V106I	S	V77I
IP	Indinavir/r	S		S	
	Saquinavir/r	S		S	
	Nelfinavir	S		S	
	Fosamprenavir/r	S		S	
	Lopinavir/r	S		S	
	Atazanavir/r	S		S	
	Tipranavir/r	S		S	

Responsável técnico: Leandro Ucela Alves – CRBIO 072584/01-D

1 de 2

WWW.CENTRODEGENOMAS.COM.BR - TEL. 11 5079 9593
NTO: R. Leandro Dupré, 967 - Vl. Clementino - São Paulo / SP.
FILIAL / COLETA: R. Loeffgreen 1304, 1º andar - Vl. Mariana - São Paulo / SP.

As crianças infectadas pelo HIV, em sua maioria possuem histórico de exposição aos ARV desde a vida intrauterina e após o nascimento. Consequentemente, podem apresentar resistência antes do início do tratamento, inclusive ao AZT e NVP, medicamentos disponíveis para essa faixa etária.

Assim, a **coleta de genotipagem pré-tratamento está recomendada para todas as crianças e adolescentes antes do início da TARV**, a fim de guiar futuros ajustes necessários para uma terapia eficaz, objetivando a supressão viral ^{115,116}.

O início da TARV **não** deve ser adiado até o resultado da genotipagem pré-tratamento. Os ajustes de ARV podem ser feitos posteriormente, conforme resultado da genotipagem.

Quadro 18- Periodicidade e intervenções sugeridas no monitoramento da efetividade - resposta terapêutica e segurança (efeitos adversos) - do uso de antirretrovirais.

Tempo de uso da terapia	Toxicidade	Adesão e efetividade
Antes do início da terapia	História clínica e bioquímica	História clínica, antropometria e exame físico. Avaliação psicológica e social. CV-HIV e contagem de LT-CD4+
<u>2-4 semanas</u>	História clínica	Avaliação da adesão
<u>8-12 semanas</u>	História clínica, hemograma e bioquímica	História clínica, antropometria e exame físico. Avaliação da adesão. CV-HIV e contagem de LT-CD4+
<u>A cada 3-4 meses</u>	História clínica, hemograma e bioquímica	Avaliação da adesão. CV-HIV e contagem de LT-CD4+
<u>A cada 6-12 meses</u>	Lipidograma completo	

QUADRO 19 – Frequência recomendada para coleta de LT-CD4+ em crianças e adolescentes.

- No momento do diagnóstico;
- Antes do início da TARV;
- A cada 3 a 4 meses^A;
- Seis semanas após troca da TARV.

A. Crianças com adesão ao seguimento e à TARV, com supressão viral nos últimos dois anos, podem ter intervalos maiores entre as coletas de LT-CD4+, como a cada 6 meses.

Quadro 20– Frequência recomendada para coleta de CV-HIV em crianças e adolescentes.

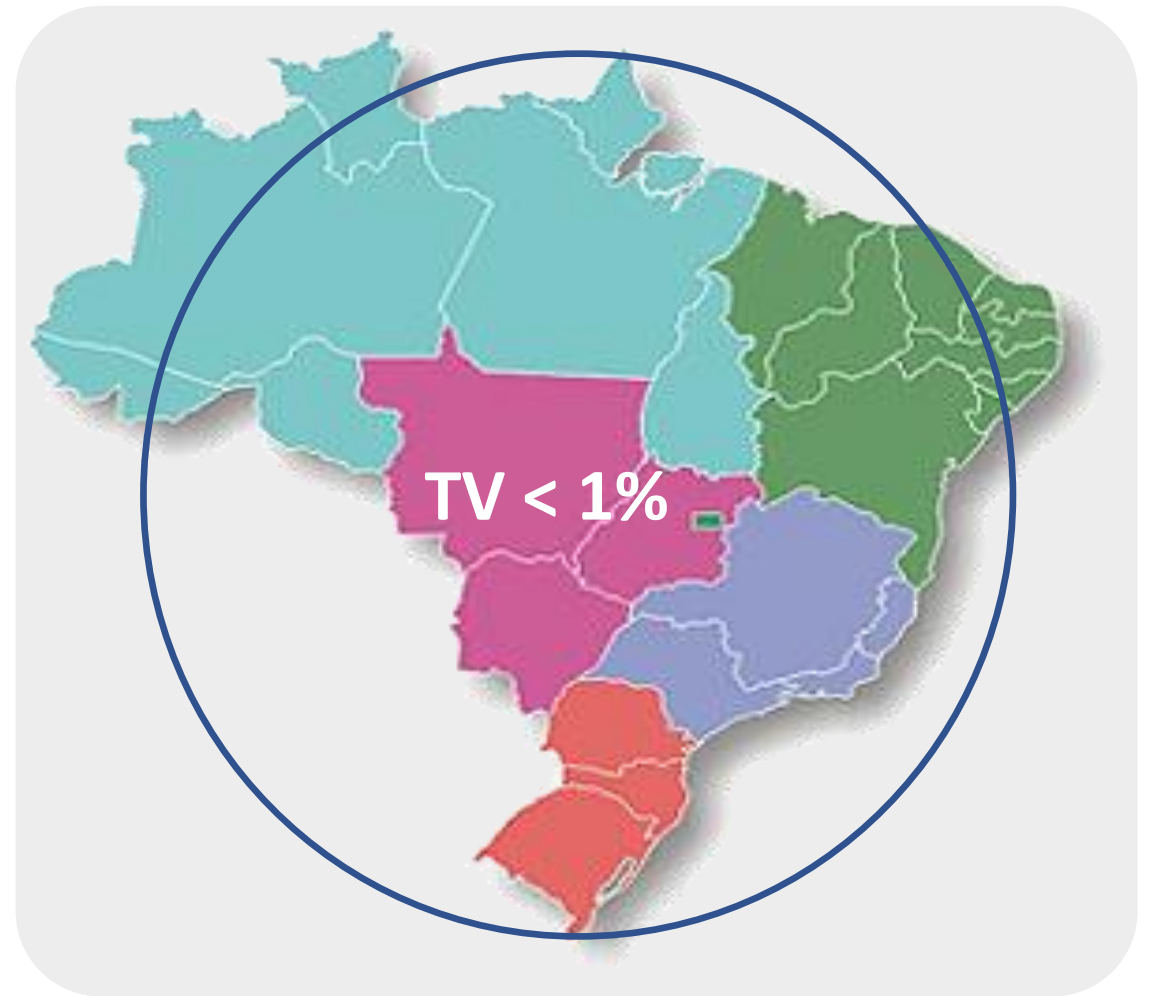
- No momento do diagnóstico;
- Antes do início da TARV;
- Seis semanas após início ou troca da TARV;
- A cada 3 a 4 meses;
- Nas situações de suspeita de falha virológica ou quando não houver queda da CV-HIV maior que 1 log da CV-HIV basal (pré-tratamento ou pós-troca da TARV), repetir em 4 semanas para confirmação de falha virológica.

Resumindo....



- Diagnosticar mais cedo para tratar **precocemente antes de 2 m**
- Hora de incorporar RALTEGRAVIR
- Esperar pelo DOLUTEGRAVIR para os **maiores de 6 anos – 2021**

Manter a supressão viral!



Vamos juntos alcançar esta meta!!!!!!



Obrigada!

douradosol@yahoo.com.br