
Evolução molecular do HIV-1 em crianças vivendo com HIV/AIDS com doença avançada

Paula Morena de Souza GUIMARÃES*, Luís Fernando de Macedo BRÍGIDO

*Laboratório de Retrovírus, Centro de Virologia,
Instituto Adolfo Lutz*

**Programa Institucional Brasileiro de Iniciação Científica
(PIBIC/CNPq)*

A introdução dos medicamentos antirretrovirais na rede pública possibilitou uma melhora dos marcadores virológicos e imunológicos das crianças portadoras de HIV/AIDS¹, permitindo um aumento expressivo da sobrevida nesse grupo². Contudo, a progressão da doença em crianças infectadas no período perinatal difere da progressão observada em adultos, tendo entre os principais fatores a imaturidade do sistema imune³. Além disso, a alta variabilidade genética do vírus associada à pressão seletiva por parte dos medicamentos permite a emergência de cepas com resistência às drogas antirretrovirais. Com isso, o monitoramento clínico e molecular se faz necessário para auxiliar no entendimento da patogênese viral e para subsidiar a decisão clínica na escolha da terapia de resgate ideal para cada paciente.

O objetivo do estudo foi avaliar a evolução de características moleculares das regiões polimerase e envelope do HIV-1, em crianças vivendo com HIV/AIDS em fase avançada de doença.

Foram analisadas amostras de 25 crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical, em seguimento clínico no Instituto de Infectologia

Emílio Ribas e expostas a tratamento antirretroviral. O sequenciamento genético das regiões analisadas foi realizado em dois momentos no período de 2005 a 2010 e as sequências foram derivadas de amostras de plasma. A subtipagem da região da polimerase e do envelope foi realizada pelos *websites* REGA HIV-1 e *Genotyping NCBI*, a predição de tropismo viral foi realizada, em triplicatas, pela ferramenta *Geno2pheno* 10% clonal, e o perfil de resistência aos Inibidores de Protease (IP) e transcriptase reversa (NRTI; NNRTI) foi analisado por *HIV Stanford Database* e pelo *IAS List Mutation, 2010*. Os dados clínicos e moleculares foram analisados pelo programa EpiInfo6.

Os pacientes apresentaram, em média, 13 anos de idade (DP 6-18), uma média de carga viral de 4.38 log₁₀, 52% eram do sexo masculino; apresentaram, em média, 10 anos de tratamento e utilizaram, em média, 4 (DP 1-8) esquemas terapêuticos na segunda avaliação. O subtipo B foi o mais prevalente tanto no gene *pol* (80%) quanto no *env* (68%), sendo que no gene *env* as demais amostras (32%) eram do subtipo F, enquanto no gene *pol* observou-se uma frequência de 12% de amostras recombinantes BF. Com relação à contagem de células TCD4⁺, foi observada uma

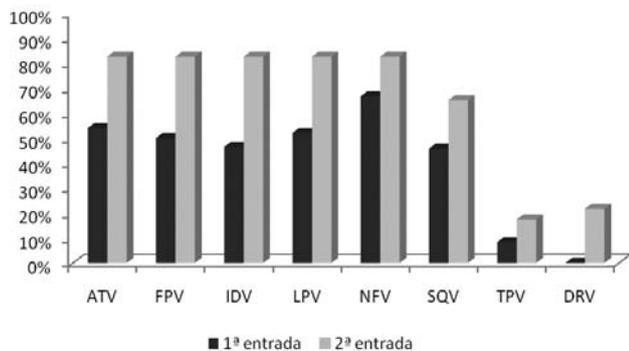


Figura 1. Frequência de resistência intermediária/alta aos Inibidores de Protease (IP) na primeira e na segunda entrada. Abreviaturas dos IP: Atazanavir (ATV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV), Tipranavir (TPV), Darunavir (DRV)

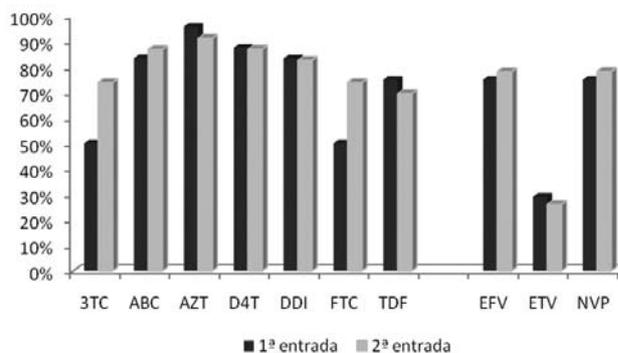


Figura 2. Frequência de resistência intermediária/alta aos Inibidores de Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (NRTI) e não análogos de Nucleosídeos (NNRTI) na primeira e na segunda entrada. Abreviaturas dos NRTI: Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC), Zidovudina (AZT), Estavudina (D4T), Didanosina (DDI), Emtricitabina (FTC), Tenofovir (TDF). Abreviatura dos NNRTI: Efavirenz (EFV), Etravirina (ETV), Nevirapina (NVP)

diminuição de 28% nos níveis de TCD4⁺ entre a primeira e a segunda amostra (570 céls/mm³ – 411 céls/mm³). Todas as crianças apresentaram resistência a IPs, NRTIs, NNRTIs desde a primeira avaliação, inclusive para medicamentos de segunda geração, em que os pacientes ainda não haviam sido expostos, como o Tipranavir (IP) e a Etravirina (NNRTI). As mutações M46I/L e I47V/A apresentaram um aumento significativo ($p < 0,05$), enquanto a D30N diminuiu ($p < 0,05$), essa última podendo estar associada com o recolhimento do fármaco Nelfinavir. Na primeira avaliação, 37,5% dos casos apresentaram tropismo X4, enquanto na segunda entrada observou-se um discreto aumento de 6,25%. Esse aumento pode estar associado com o perfil de evolução clínica das crianças do estudo, mas em virtude da pequena amostragem não é possível afirmar essa relação.

Os dados clínicos e moleculares observados neste estudo demonstram um importante risco de progressão da doença nesses pacientes, assim como uma dificuldade na elaboração de tratamento de resgate dessas crianças, visto que se observa aumento de resistência à maioria dos medicamentos

analisados e uma elevada proporção de sequências com resistência intermediária ou alta em alguns casos. Isso se torna mais impactante frente ao fato que muitos medicamentos de nova geração ainda não terem sido liberados para uso em algumas faixas etárias dessa população. Dessa forma, os dados ressaltam a necessidade de estudos clínicos que antecipem a liberação de novas terapias de resgate para crianças em falha terapêutica e a importância de um monitoramento clínico e molecular diferenciado para crianças portadoras de HIV/AIDS.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos médicos pediatras do Instituto de Infectologia Emílio Ribas: Alexandre Ely Campeas, Maria do Socorro Carneiro Ferrão e Silva Marques, por possibilitarem a realização desse trabalho e permitirem o acesso aos dados clínicos. Agradecemos também a Rosângela Rodrigues, Jaqueline de Souza Cavalcanti e João Leandro de Paula Ferreira do Laboratório de Retrovírus do Instituto Adolfo Lutz que auxiliaram na análise dos dados e no desenvolvimento do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Resino S, Bellon JM, Ramos JT, Resino R, Urbindo MD, Mellado MJ *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy on CD4⁺ T cells and viral load of children with AIDS: a population-based study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2004; 20:927-931.
2. Matida LH, Marcopito LF, Succi RCM, Marques HHS, Negra MD, Grangeiro A *et al.* Improving Survival Among Brazilian Children With Perinatally-Acquired AIDS. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2004; 8:419-423.
3. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Susan A *et al.* Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 336:1337-1342.