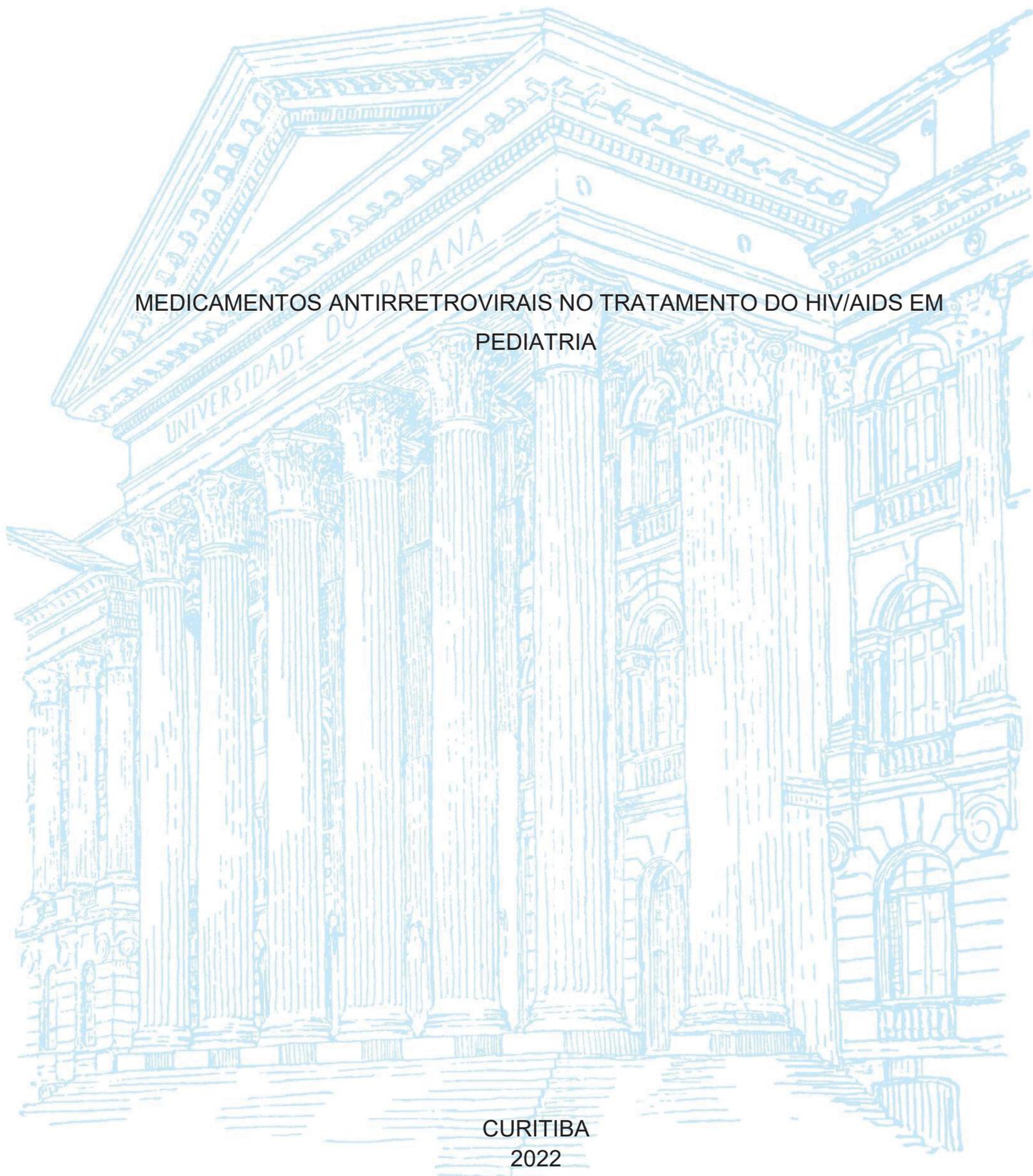


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RENATA SZPAK

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS NO TRATAMENTO DO HIV/AIDS EM
PEDIATRIA

CURITIBA
2022



RENATA SZPAK

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS NO TRATAMENTO DO HIV/AIDS EM
PEDIATRIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa Dra. Astrid Wiens Souza

CURITIBA
2022

Szpak, Renata
Medicamentos antirretrovirais no tratamento do HIV/AIDS em pediatria [recurso eletrônico] / Renata Szpak – Curitiba, 2022.
1 recurso online: PDF.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

1. HIV-Efeitos dos fármacos. 2. Efetividade. 3. Segurança do paciente.
4. Terapia antirretroviral de alta atividade. 5. Pediatria. I. Souza, Astrid Wiens.
II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 615.1083



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **RENATA SZPAK** intitulada: **MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS NO TRATAMENTO DO HIV/AIDS EM PEDIATRIA**, sob orientação da Profa. Dra. **ASTRID WIENS SOUZA**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 03 de Novembro de 2022.

ASTRID WIENS SOUZA
Presidente da Banca Examinadora

YANNA DANTAS RATTMANN
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MARIANA MILLAN FACHI
Avaliador Externo (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico essa Tese aos meus pais, João e Leia, por acreditarem que a educação é o caminho. Também dedico a todas as crianças portadoras do HIV, que esse trabalho impacte de forma positiva no tratamento de vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida, pelas oportunidades e por permitir que tudo acontecesse no tempo certo.

Aos meu pais, João e Leia, sou eternamente grata pelo incentivo desde o início da minha caminhada na graduação, mestrado e agora doutorado, se eu cheguei até aqui é por vocês sempre acreditarem que eu poderia ir além, obrigada por torcer, chorar e cuidar de mim para que esse dia chegasse, sem vocês eu jamais estaria aqui.

A minha família, em especial ao meu irmão Rafael, por estar presente e ser um dos primeiros incentivadores a minha vinda para Curitiba, ao meu afilhado Gabriel, sua doçura e amor foram fundamentais para que eu aliviasse meu coração, a tia Kati, minha eterna companheira desde o início de tudo, ao meu padrinho Pedro, que mesmo no final da sua jornada física, ressaltou a importância de concluir essa etapa, a minha madrinha e avó pelas orações, e a todos que torceram por mim nesse tempo, gratidão.

Agradeço a minha orientadora professora Astrid, pelos ensinamentos, paciência e compreensão, pela dedicação com o trabalho.

Agradeço a Natália, minha companheira desde o início dessa jornada, pela parceria como segundo revisora, uma grande amiga que o doutorado me deu.

Agradeço a todos os colaboradores dessa pesquisa, Professor Pontarolo, Professora Helena, Professor Rafael, Bianca, Dr. Antônio, Dr. Tony, Dra. Andrea e Frederico.

As minhas companheiras de laboratório e ao Geats como um todo, sou eternamente grata pelas amizades que formamos nesse caminho.

A todos que direta ou indiretamente participaram dessa jornada e torceram para que eu finalizasse essa etapa da minha vida, muito obrigada.

“Um sonho sonhado sozinho é um sonho. Um sonho sonhado junto é realidade”.

Yoko Ono

RESUMO

A infecção pelo HIV em crianças pode progredir mais rapidamente para a AIDS, podendo chegar a uma mortalidade de 87% se não tratada. A terapia antirretroviral (TARV) deve ser iniciada logo após o diagnóstico independente da contagem das células TCD4+. Estudos envolvendo essa população são escassos e os protocolos de tratamento por vezes são baseados em estudos realizados em adultos. O objetivo geral desse trabalho foi avaliar a efetividade e a segurança dos medicamentos antirretrovirais em crianças portadoras do HIV/AIDS, sendo que três capítulos respondem a esse objetivo. Capítulo 1: Avaliação da segurança dos antirretrovirais no tratamento do HIV/AIDS em crianças em ensaios clínicos randomizados (ECR). Uma revisão sistemática seguindo as recomendações da Colaboração *Cochrane*, e reportada conforme orientações do PRISMA com meta-análises diretas e indiretas foi conduzida. A revisão sistemática incluiu 21 estudos, os medicamentos avaliados eram de 3 classes distintas associadas entre si ou a placebo, sendo elas ITRN, ITRNN e IP. Nenhum desfecho de segurança apresentou significância estatisticamente significativa entre as classes avaliadas. Capítulo 2: Avaliar a efetividade e a segurança dos Inibidores de Integrase no tratamento de crianças com HIV/AIDS em estudos observacionais. Uma revisão sistemática seguindo as recomendações da *Cochrane*, e reportada conforme o PRISMA foi conduzida. Três estudos foram incluídos. Não foi possível conduzir meta-análise dos dados encontrados, os quais foram avaliados qualitativamente. Para o primeiro estudo, 83% das crianças detectáveis em linha base alcançaram a supressão viral em 26 dias de tratamento. Na segunda avaliação, 13 crianças chegaram a supressão viral, e nenhuma mutação de resistência foi observada ao raltegravir até o final do estudo. No terceiro estudo, 13 participantes alcançaram a carga viral (CV) <50 cópias/mL. Os três estudos apresentaram resultados de efetividade e segurança favoráveis para INSTI em crianças, ou seja, foram benéficos para a manutenção da vida dessa população. Capítulo 3: Avaliar a segurança, resistência viral e efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento do HIV/AIDS por meio de um estudo de coorte retrospectivo em um ambulatório de Infectologia Pediátrica em Curitiba de 2018 a 2020. Foram incluídos pacientes portadores do HIV de 0 a 14 anos de idade e em uso de TARV. Os dados de interesse foram demográficos, histórico farmacoterapêutico, co-infecções, CV, CD4+, resistência medicamentosa e eventos adversos relacionados a terapia, o trabalho foi aprovado pelo comitê de ética do CHC-UFPR sob o parecer 4.685.738. Foram incluídas 75 crianças, 51% do sexo feminino e a idade média foi de 12,7 anos. A contagem das células TCD4+ variou de 1619,57 a 862,64 células/uL, observou-se uma diminuição conforme o avanço da idade. Em relação a CV, em 38 crianças o resultado foi considerado não detectado em algum momento do tratamento. Em crianças com falha virológica ou dificuldade de administração e adesão, o esquema terapêutico foi alterado e adequado conforme a disponibilidade do medicamento. Conclui-se que a terapia com TARV em crianças portadoras do HIV é segura e efetiva para a manutenção da vida dos pacientes. Além disso, salienta-se a importância de mais estudos clínicos realizados com a população pediátrica em específico.

Palavras-chave: HIV; Segurança; Efetividade; TARV; Pediatria.

ABSTRACT

HIV infection in children may progress more rapidly to AIDS, and can reach a mortality of 87% if left untreated. Antiretroviral therapy (ART) should be initiated soon after independent diagnosis of TCD4+ cell count. Studies involving this population are scarce and treatment protocols are sometimes based on studies conducted in adults. The general objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of antiretroviral drugs in children with HIV/AIDS, and three chapters respond to this objective. Chapter 1: Assessment of the safety of antiretrovirals in the treatment of HIV/AIDS in children in randomized clinical trials (CRS). A systematic review following the recommendations of the Cochrane Collaboration, and reported according to PRISMA guidelines with direct and indirect meta-analyses was conducted. The systematic review included 21 studies, the drugs evaluated were of 3 distinct classes associated with each other or placebo, being ItRN, NRTI and IP. No safety outcome presented statistically significant significance among the classes evaluated. Chapter 2: To evaluate the effectiveness and safety of Integrase Inhibitors in the treatment of children with HIV/AIDS in observational studies. A systematic review following Cochrane's recommendations, and reported as PRISMA was conducted. Three studies were included. It was not possible to conduct meta-analysis of the data found, which were evaluated qualitatively. For the first study, 83% of baseline detectable children achieved viral suppression within 26 days of treatment. In the second evaluation, 13 children reached viral suppression, and no resistance mutation was observed at raltegravir until the end of the study. In the third study, 13 participants achieved viral load (CV) <50 copies/mL. The three studies presented favorable effectiveness and safety results for INSTI in children, i.e., they were welcomed to maintain the life of this population Chapter 3: To evaluate the safety, viral resistance and effectiveness of drugs used in the treatment of HIV/AIDS through a retrospective cohort study at a Pediatric Infectious Diseases outpatient clinic in Curitiba from 2018 to 2020. Patients with HIV from 0 to 14 years of age and using ART were included. The data of interest were demographic, pharmacotherapeutic history, co-infections, CV, CD4+, drug resistance and adverse events related to therapy, the study was approved by the ethics committee of the CHC-UFPR under opinion 4,685,738. Seventy-five children were included, 51% female and mean age was 12.7 years. The TCD4+ cell count ranged from 1619.57 to 862.64 cells/uL, a decrease was observed as age progressed. Regarding CV, in 38 children the result was considered undetected at some point during treatment. In children with virological failure or difficulty in administration and adtake, the therapeutic regimen was altered and adequate according to the availability of the drug. It is concluded that ART therapy in children with HIV is safe and effective for maintaining the lives of patients. In addition, the importance of more clinical studies conducted with the specific paediatric population is emphasized.

Keywords: HIV; Safety; Effectiveness; ART; Pediatrics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - CICLO DE VIDA DO HIV E AÇÃO DOS ARV.....	25
FIGURA 2 - NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA.....	38
FIGURA 3 – FLUXO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	39
FIGURA 4 – EXEMPLIFICAÇÃO GRÁFICO DE FLORESTA	42
FIGURA 5 – META-ANÁLISES EM REDE	42
FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (ECR) ...	47
FIGURA 7 – GRÁFICO RISCO DE VIÉS GRÁFICO	59
FIGURA 8 – RISCO DE VIÉS POR ESTUDO	59
FIGURA 9 – META-ANÁLISES DIRETAS.....	68
FIGURA 10 – REDES DE COMPARAÇÕES INCLUÍDAS NAS ANÁLISES	69
FIGURA 11 – FLUXOGRAMA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	78
FIGURA 12 – LOCAL DE NASCIMENTO	92

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS ARV CONFORME CLASSE TERAPÊUTICA	26
QUADRO 2 - TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA CRIANÇAS ACIMA DE 2 ANOS	30
QUADRO 3 - CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS DA CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV.....	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA..	49
TABELA 2 – DADOS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	52
TABELA 3 – ESCORE DE JADAD DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS ..	57
TABELA 4 – DESORDENS LABORATORIAIS	62
TABELA 5 – DESORDENS CLÍNICAS	64
TABELA 6 – RANK DE PRABABILIDADE DESFECHO ANEMIA.....	70
TABELA 7 – RANK DE PRABABILIDADE DESFECHO EA GRAU III E IV.....	70
TABELA 8 – DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA..	79
TABELA 9 – DADOS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	79
TABELA 10 – DADOS DE EFETIVIDADE DO TRATAMENTO REALIZADO	81
TABELA 11– RESULTADOS DE SEGURANÇA.....	83
TABELA 12 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	- Abacavir
ADDIS	- <i>Aggregate Data Drug Information System</i>
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	- Antirretroviral
ATS	- Avaliação de tecnologias em saúde
ATZ/r	- Atazanavir/Ritonavir
AZT	- Zidovudina
BIC	- Bictegravir
CITEC	- Comissão para Incorporação de Tecnologias
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CV	- Carga Viral
DDCI	- Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DECIT	- Departamento de Ciência e Tecnologia
DTG	- Dolutegravir
DMO	- Densidade Mineral Óssea
DOR	- Doravirina
DRV/r	- Darunavir/Ritonavir
DST	- Doença Sexualmente Transmissível
EFZ	- Efavirenz
ETR	- Etravirina
EMA	- <i>European Medicines Agency</i>
EUA	- Estados Unidos da América
EVG	- Elvitegravir
FTC	- Emtricitabina

FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
HAART Alto Impacto)	- <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (Terapia Antirretroviral de Alto Impacto)
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
IF	- Inibidor de Fusão
IP	- Inibidores de Protease
IMC	- Índice de Massa Corporal
INSTI	- Inibidores da Integrase
ITRN	- Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	- Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos
LPV/r	- Lopinavir/Ritonavir
MS	- Ministério da Saúde
MVC	- Maraviroque
NVP	- Nevirapina
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PNGTS	- Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RAL	- Raltegravir
RPV	- Rilpivirina
RTV	- Ritonavir
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SVS	- Secretaria de Vigilância em Saúde
SUS	- Sistema Único de Saúde
TAF	- Tenofovir Alafenamida
TARV	- Terapia antirretroviral
TDF	- Tenofovir Disoproxil Fumarato
TPV/r	- Tipranavir/Ritonavir
T-20	- Enfuvirtida
UDI	- Usuários de Drogas Injetáveis
UNAIDS	- <i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
3TC	- Lamivudina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 REVISAO DE LITERATURA	22
3.1 HIV/AIDS	22
3.1.1 Contextualização sobre HIV/AIDS	22
3.1.2 Epidemiologia	23
3.1.3 Medicamentos antirretrovirais	25
3.2 HIV/AIDS EM CRIANÇAS	27
3.2.1 Contextualização	27
3.2.3 Transmissão Vertical e Profilaxia	28
3.2.2 Tratamento ARV em crianças	30
3.2.4 Eventos Adversos/Complicações relacionadas ao uso de TARV	32
3.2.5 Marcadores Laboratoriais para Indicação e Monitorização do Tratamento Antirretroviral	34
3.2.6 Avanços do tratamento do HIV em pediatria	35
3.3 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	36
3.3.3 Revisão Sistemática	39
3.2.2 Meta-Análise	40
CAPÍTULO 1	43
1 INTRODUÇÃO	44
2 MÉTODOS	44
2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	44
2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	46
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
3 RESULTADOS	47
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	48
3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	57
3.3 SEGURANÇA	60
3.4 META-ANÁLISE DIRETA	67
3.5 META-ANÁLISE INDIRETA	67

3.6 RANK DE PROBABILIDADES	70
6 DISCUSSÃO	70
7. CONCLUSÃO	72
CAPÍTULO 2	73
1 INTRODUÇÃO	74
2 MÉTODOS	75
2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	75
2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO.....	75
2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA	76
2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO	76
2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA... 76	
2.2.1 Coleta de dados	76
2.2.2 Lista de dados	77
2.2.3 Risco de Viés	77
3 RESULTADOS.....	77
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS.....	77
3.1.1 Seleção de estudos	77
3.1.2 Características dos estudos	78
3.1.3 Resultados de estudos individuais	80
3.2 RISCO DE VIÉS	84
4 DISCUSSÃO	85
5 CONCLUSÃO	87
CAPÍTULO 3	88
1 INTRODUÇÃO	89
2 MÉTODOS	90
3 RESULTADOS.....	92
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS	92
3.2 HISTÓRICO FARMACOTERAPÊUTICO	92
3.3 EFETIVIDADE DO USO DE ARV EM CRIANÇAS.....	98
3 DISCUSSÃO	98
4 CONCLUSÃO	100
REFERÊNCIAS.....	101
APÊNDICE II – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	117

APÊNDICE III – META-ANÁLISES DIRETAS.....	119
APÊNDICE IV – META-ANÁLISES INDIRETAS OU EM REDE	122
APÊNDICE V – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS	127
APÊNDICE VI – ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA - REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS LONGITUDINAIS	128
ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	132

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado em 1981, por meio da investigação de casos incomuns de infecções por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi. Desde a sua identificação, grandes avanços foram alcançados em relação à sua estrutura e funcionamento, e também em relação à AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), doença do sistema imunológico causada pelo HIV.^{1,2}

O tratamento farmacológico do HIV/AIDS possibilitou um impacto extremamente positivo no controle desta condição clínica, apesar do número de pessoas infectadas ter aumentado mais do que o esperado nos últimos anos (a cada dia são 4000 novas pessoas infectadas). Estima-se que se essa tendência continuar, em 2025 serão 1,2 milhões de pessoas infectadas, número esse três vezes maior do que o esperado. No ano de 2021, 650.000 mil pessoas morreram de causas relacionadas a AIDS. Em relação às crianças, apenas 52% têm acesso aos medicamentos para o tratamento do HIV.³

Portadores do HIV/AIDS no Brasil têm o tratamento financiado pelo Ministério da Saúde (MS), fornecido gratuitamente à população pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A terapia medicamentosa foi desenvolvida na década de 1980, porém, somente em 1996 o Brasil deu início à distribuição dos medicamentos antirretrovirais (ARV) aos pacientes. Até o momento, são 22 medicamentos com 38 apresentações disponíveis pelo SUS, disponibilizados em comprimido revestido, comprimido, solução oral, cápsula gelatinosa dura, granulado, pó liofilizado injetável e solução injetável.⁴ Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam o uso da terapia antirretroviral (TARV) logo após o diagnóstico do HIV, independentemente da contagem de células TCD4+, de modo que o tratamento da infecção se inicia em estágios cada vez mais precoces da vida.⁵

O avanço da TARV possibilitou que a infecção pelo HIV passasse a ser considerada uma doença crônica. Quando direcionada à faixa etária pediátrica, o tratamento é mais desafiador, pelos problemas relacionados a baixa adesão, necessidade de um responsável pela administração, alto número de medicamentos e poucas formulações de acordo com a idade, comprometendo em muitos casos a eficácia e a segurança do tratamento.⁶

Além disso, a população pediátrica tende a ter mais falha terapêutica relacionada a resistência medicamentosa, baixa palatabilidade de formas

farmacêuticas líquidas, alterações metabólicas e farmacocinéticas que envolvem diferenças na absorção, distribuição e eliminação, motilidade intestinal reduzida ou ainda o esvaziamento gástrico mais lento.⁶

Somado a esses fatores, poucos estudos são realizados na população pediátrica em específico e quando realizados por vezes, o reporte dos dados é feito considerando mais faixas etárias. Com isso, os protocolos nacionais e internacionais para o tratamento da infecção pelo HIV precisam ser baseados em estudos realizados na população adulta ou ainda com uma população mista em relação a faixa etária. Dessa forma, justifica-se a condução de estudos que avaliem a efetividade e a segurança do uso dos medicamentos ARV na pediatria.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade e a segurança dos medicamentos antirretrovirais em crianças portadoras do HIV/AIDS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Capítulo 1: Avaliar a segurança dos antirretrovirais no tratamento do HIV/AIDS em crianças incluídas em ensaios clínicos;
- Capítulo 2: Avaliar a efetividade e a segurança dos medicamentos ARV da classe dos Inibidores de Integrase no tratamento de crianças com HIV/AIDS em estudos observacionais;
- Capítulo 3: Avaliar a segurança, resistência viral e efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento do HIV/AIDS em crianças em um Hospital Universitário.

3 REVISAO DE LITERATURA

3.1 HIV/AIDS

3.1.1 Contextualização sobre HIV/AIDS

O vírus HIV pertence à classe dos retrovírus e teve sua descoberta no ano de 1981. É o agente etiológico da AIDS. A infecção pelo vírus ainda é considerada um dos maiores problemas de saúde no Brasil e no mundo, sendo considerada um problema instável e desafiador pela falta de tratamento que leve a sua cura.⁷

A transmissão do vírus HIV ocorre em sua maioria por três vias: sexual, contato com sangue contaminado ou via materno-infantil vertical, que pode ocorrer durante a gestação, parto ou pela amamentação. Após o contágio o organismo libera mecanismos de defesa com a função de combater a propagação viral, período este não definido com exatidão. Após essa fase existe uma interação entre estruturas do vírus HIV com os receptores dos linfócitos TCD4+. Essa fase é conhecida como aguda da infecção, caracterizada por um alto valor de carga viral circulante e baixo número de linfócitos TCD4+. Em aproximadamente um mês após a contaminação o indivíduo passa a produzir anticorpos anti-HIV, sendo possível a identificação por meio do isolamento do vírus ou ensaios imunológicos.⁸

Em humanos, até o momento, os linfócitos TCD4+ em repouso representam o maior reservatório do vírus, porém, existem evidências em modelos animais e doadores humanos de outros tipos celulares que podem ser reservatórios do vírus HIV. A eliminação da infecção ainda é um objetivo difícil, pela existência do reservatório viral do HIV no genoma das células hospedeiras, linfócitos TCD4+ e possivelmente em outras células.⁹

A infecção por HIV geralmente leva a um declínio constante das células TCD4+. Quando isso acontece o portador passa a ser menos capaz de combater infecções oportunistas, podendo chegar a AIDS. Com isso, o tratamento com antirretrovirais visa supressão da replicação viral e o aumento das células TCD4+.¹⁰

No ano de 1996, no Brasil, passou a ser disponibilizada pelo Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST)-AIDS a terapia antirretroviral de alto impacto, do inglês – *Highly Active Antiretroviral Therapy* –

(HAART). Junto a esse plano vieram ações de profilaxia envolvendo a gestante e o neonato, diminuindo a taxa de transmissão vertical no Brasil e a morbimortalidade relacionada ao HIV/AIDS em crianças, mesmo com um aumento na taxa de detecção em gestantes. Com acesso aos medicamentos e cuidados, as crianças que convivem com a infecção passaram a ter um contexto epidemiológico diferente do final da década de 1980 e anos 90, aumentando a expectativa de vida deste público-alvo, permitindo chegar a vida adulta.¹¹

3.1.2 Epidemiologia

A infecção pelo HIV ainda é considerada um grande problema de saúde global, pelos grandes números de infectados a cada ano, tendo contaminado até o ano de 2019 mais de 35 milhões de pessoas, sendo o continente africano o mais afetado, com 25,7 milhões de pessoas convivendo com o vírus em 2017. Para o ano de 2020, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS (UNAIDS) propôs a estratégia 90-90-90, ou seja, 90% das pessoas que convivem com o vírus devem conhecer o diagnóstico, 90% dos diagnosticados estarão recebendo o tratamento e 90% das pessoas em terapia terão a supressão viral.¹² Após chegar a primeira meta citada, a estratégia passa a ser 95-95-95 ao invés de 90, além disso, a intenção é reduzir o número de novas infecções em adultos para 200.000, e assim chegar com o fim da AIDS até 2030. As novas estratégias destacam a importância em atingir os mais vulneráveis, incluindo as crianças, já que a população infantil é 37% menos propensa a ter acesso ao tratamento, quando comparada a população adulta.¹³

No ano de 2021, 1,5 milhões de pessoas adquiriram o HIV em todo o mundo. Em relação ao ano de 2010 houve uma diminuição de 32% de novas infecções. Apesar disso, o declínio necessário para chegar à meta de 2025 ainda é de 83%. Todos os dias cerca de 4.000 pessoas são infectadas pelo vírus HIV. Estima-se que 250.000 meninas, adolescentes e mulheres jovens (15 – 24 anos) foram infectadas pelo HIV. Esse número é 5 vezes maior que a meta para o ano de 2025. Em crianças, para esse mesmo ano, 160.000 novos casos foram estimados, de modo que 85% das novas infecções verticais ocorreram na África Subsaariana, local do maior número de novas infecções para mulheres jovens. Dos anos de 2016 a 2021 houve um declínio de apenas 22% nas infecções por essa via.³

De maneira global, o progresso frente ao controle da pandemia pelo HIV é notável, porém, muitas crianças ainda vão a óbito por conta da infecção. Quase 150.000 novos casos de infecção por HIV foram registrados em crianças com menos de 15 anos de idade em 2019, dos quais mais de 70% encontram-se na África subsaariana. Com isso, aproximadamente a cada um minuto e meio, uma criança é infectada pelo vírus. A população pediátrica é responsável por 5% de todas as pessoas que vivem com HIV, 9% das novas infecções pelo HIV e 14% de todas as mortes relacionadas com a AIDS.³

Do ano de 2007 até a metade de 2019, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no Brasil, 300.496 casos de infecção pelo HIV, sendo que a maior taxa se encontra na região Sudeste do país (45,6%), seguida da região Sul (20,1%), região Nordeste (18,3%), região Norte (8,7%) e região Centro-Oeste (7,3%). Em relação ao sexo, a distribuição foi de 69,0% dos casos em homens e 31,0% dos casos em mulheres. A maior parte dos casos encontra-se na faixa de 20 a 34 anos, com percentual de 52,7% dos casos. Com relação à raça/cor da pele autodeclarada, 40,9% ocorreram entre brancos e 49,7% entre negros (pretos e pardos).¹⁴

Em casos em que o HIV foi registrado em indivíduos maiores de 13 anos de idade, para os homens no período observado, verificou-se que 51,3% dos casos foram decorrentes de exposição homossexual ou bissexual e 31,4% heterossexual. Ainda, 2,0% se deram entre usuários de drogas injetáveis (UDI). Entre as mulheres, nessa mesma faixa etária, nota-se que 86,5% dos casos se inserem na categoria de exposição heterossexual e 1,4% na de UDI. Neste mesmo período foram notificadas 125.144 gestantes distribuídas nas regiões Sudeste (38,1%), Sul (30,0%), Nordeste (17,7%), Norte (8,3%) e Centro-Oeste (5,8%). Em dez anos, houve um aumento de 38,1% na taxa de detecção de HIV em gestantes. A região Sul apresentou as maiores taxas de detecção no país.¹⁴

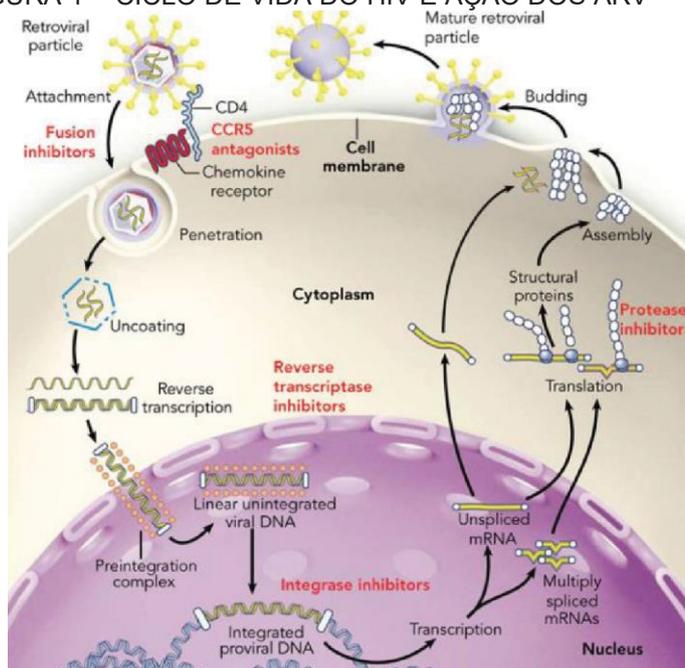
No Brasil, desde 1980, quando ocorreu a identificação do primeiro caso de AIDS, até o ano de 2017, foram detectados 882.689 casos, dos quais 17.304 eram crianças de 0 a 12 anos e 11.079 eram adolescentes de 13 a 19 anos, cuja forma de contaminação foi pela via vertical.¹⁵

3.1.3 Medicamentos antirretrovirais

O principal objetivo dos antirretrovirais, de modo geral, é suprimir a replicação viral para a restauração do sistema imunológico, diminuição na transmissão do vírus e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos portadores do vírus.¹⁶ O início precoce com a terapia reduz níveis de morbidade e mortalidade em pessoas portadoras de HIV.¹⁰

Seis classes farmacológicas são utilizadas na terapia para controlar a infecção pelo HIV (Quadro 1). Duas classes estão relacionadas ao impedimento da replicação viral no interior das células TCD4+, incluindo os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN). Ainda, tem-se a classe dos inibidores de protease (IP), cujo mecanismo consiste em impedir a enzima que fragmenta as proteínas virais sintetizadas na célula hospedeira, a classe dos inibidores da integrase (INSTI), que inibem a enzima que compõe o RNA viral no DNA da célula hospedeira, a classe de inibidor de fusão (IF), que não permite a fusão da membrana viral com a membrana celular humana, e, por fim, a classe de inibidor da CCR5, que atua inibindo a proteína de membrana que se liga ao HIV e não permite a infecção na célula hospedeira.^{17,18}

FIGURA 1 - CICLO DE VIDA DO HIV E AÇÃO DOS ARV



Fonte: Ministério da Saúde e da Segurança Social, 2017.

Entre as classes utilizadas no tratamento, os ITRN's são a base da maioria dos tratamentos de primeira e segunda linha para pacientes portadores do HIV. Isso porque a utilização de dois medicamentos dessa classe está relacionada ao atraso do surgimento de resistência viral e prolongamento da supressão viral quando comparada a utilização de apenas um. Porém, quando utilizados em longo prazo, podem desenvolver resistência cruzada, que pode ser contornada conhecendo-se as mutações primárias relacionadas a cada fármaco. Na atualidade o uso dessa classe é a melhor maneira de controlar a progressão da infecção.¹⁹

Utilizados como terceira linha, os ITRNN's são altamente eficazes em relação a supressão virológica a curto prazo, porém, possuem barreira genética relativamente baixa e, portanto, maior tendência de gerar resistência. Já os IP's são mais caros, o tratamento envolve o maior número de comprimidos, mas a barreira genética é maior para o surgimento de resistência. Com isso, é de grande importância que seja feito o monitoramento virológico regular, principalmente nos pacientes que fazem o uso ITRNN's como um dos componentes do tratamento.²⁰

QUADRO 1 – RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS ARV CONFORME CLASSE TERAPÊUTICA

Classe Terapêutica	Medicamentos
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Abacavir (ABC), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT), Emtricitabina (FTC), Tenofovir alafenamida (TAF), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF).
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR), Doravirina (DOR), Rilpivirina (RPV).
Inibidores de Protease (IP)	Atazanavir/Ritonavir (ATZ/r), Darunavir/Ritonavir (DRV/r), Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Tipranavir (TPV/Ritonavir), Ritonavir (RTV), Fosamprenavir (FPV).
Inibidores da Integrase (INI)	Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Bictegravir (BIC), Elvitegravir (EVG), Cabotegravir.
Antagonista do CCR5	Maraviroque (MVC), Ibalizumab.
Inibidor de fusão (IF)	Enfuvirtida (T-20)

FONTE: A autora, 2021.

3.2 HIV/AIDS EM CRIANÇAS

3.2.1 Contextualização

Novas infecções pelo vírus do HIV em crianças no mundo, diminuíram em 52% desde o ano de 2010. Apesar disso, no ano de 2021, 160.000 crianças (0 a 14 anos) foram infectadas pelo vírus. Deste número, quase 85% das infecções verticais ocorreram na África Subsaariana. Quase metade das novas infecções (75.000) são oriundas de mulheres que não receberam a terapia antirretroviral. Estima-se que 800.000 crianças no ano de 2021 ainda não estavam recebendo o tratamento. A faixa etária infantil representa 4% das pessoas que convivem com o HIV em 2021 e 15% das mortes relacionadas a AIDS para o mesmo ano.³

Em crianças a infecção pelo HIV pode progredir mais rapidamente para a AIDS, com isso, a sobrevivência e expectativa de vida nessa faixa etária depende do diagnóstico precoce e do início rápido do tratamento com TARV, com a supressão da carga viral. Esse grupo ainda possui o risco de mortalidade 30 vezes maior do que a população pediátrica em geral, podendo atingir mortalidade de 87% após o diagnóstico sem o uso de TARV.²¹ Além disso, sem o uso de TARV, 50% das crianças nascidas com o HIV morrem aos 2 anos de idade, enquanto indivíduos adultos geralmente sobrevivem três ou mais anos sem o tratamento.²²

As opções de medicamentos para tratar a infecção pelo HIV em crianças são restritas, principalmente pela falta de formulações específicas. A nevirapina (NVP), por exemplo, é amplamente utilizada em pediatria pela boa palatabilidade e posologia, porém, devido ao grande número de crianças que apresentam resistência a classe ITRNN a nível global, esse medicamento vem sendo substituído por novas tecnologias que apresentam melhor eficácia e barreira genética.²³

O tratamento para o HIV em crianças ainda não abrange o número ideal de indivíduos. No ano de 2019, de 1,8 milhões de portadores, 53% estavam em tratamento. Nas regiões da África Ocidental e Austral, 58% do uso de HAART em pediatria foi registrado.²⁴

Na Europa 34,4% dos ARV's recomendados para adultos são aprovados para uso em crianças com menos de 2 anos, sendo que para as crianças acima de 12 anos 62% são aprovados. Para a recomendação do uso dos medicamentos para o tratamento do HIV em portadores pediátricos o tempo é maior. Um exemplo é o

medicamento tenofovir disopropil fumarato (TDF), aprovado em 2002 em adultos e somente em 2012 para crianças. Por conta disso, muitos medicamentos têm o uso *off-label* (ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula) em crianças. Além disso, na clínica, poucos dados são disponibilizados para essa forma de manejo, tornando-se uma prática comum, principalmente em crianças com CV detectável.⁶

O uso de HAART em crianças diminui os riscos relacionados a mortalidade e morbidade ligada ao HIV, porém, os níveis de adesão a terapia medicamentosa devem ser acima de 95% para evitar o risco de rebote virológico, bem como o surgimento de cepas resistentes. Alguns fatores estão relacionados a dificuldade desse grupo aderir ao tratamento, desde esquemas complexos de antirretrovirais, reações adversas, poucas formas farmacêuticas pediátricas disponíveis, duração do tratamento que se estende ao longo da vida e ainda a dependência de um responsável para administrar os medicamentos. A resistência é uma consequência de mutações no genoma viral. O Ministério da Saúde fornece teste de resistência para crianças no começo do uso de HAART ou que tiveram boa aceitação ao regime utilizado anteriormente. A diversidade viral do HIV ainda é pouco conhecida nesse grupo.²⁵

Em relação ao desenvolvimento e implementação de tecnologias para a utilização em pediatria, historicamente existiu um atraso pela falta de evidências de segurança e adequação de dose para formulações de ARV já aprovadas para adultos. Além disso, a disponibilidade de formulações pediátricas é um grande desafio para o desenvolvimento de medicamentos.²⁶

3.2.3 Transmissão Vertical e Profilaxia

A transmissão do HIV de forma congênita, ou seja, transmitido de mãe para filho, pode ocorrer de forma pré-natal (transplacentariamente, trabalho de parto ou no nascimento), ou pós-natal (amamentação ou pela premastigação de alimentos). Quando o tratamento é realizado de maneira adequada as chances de transmissão não ultrapassam 1%, sendo mais reduzidas quando a mãe está em supressão viral.

²⁷ No Brasil, mais de 86,2% dos casos de crianças que são infectadas pelo HIV com idade inferior a treze anos contraem o vírus de forma vertical, seja na gravidez, parto ou amamentação.²⁸

Como forma de prevenir a infecção, o AZT pode ser utilizado desde a décima quarta semana de gestação, seguido por NVP dose única no início do trabalho de

parto. A exposição ao NVP do recém-nascido pode acarretar a resistência medicamentosa, por isso alguns países adotaram LPV/r. ²⁹

Os bebês expostos ao HIV devem iniciar o tratamento de forma profilática nas primeiras 6 a 12 horas de vida, que envolve o uso de quatro semanas de AZT. Em casos de riscos mais altos de transmissão, conforme avaliado pelo médico, o bebê pode iniciar como forma de profilaxia a terapia empírica, que envolve a administração de AZT, 3TC e NVP. ²⁷ Recomenda-se, ainda, que a criança exposta seja acompanhada por 18 meses após o nascimento, período no qual deve-se realizar testes moleculares de carga viral (CV-HIV) e a sorologia anti-HIV. A realização desse acompanhamento, bem como o tratamento com ARV em tempo oportuno, pode contribuir para diminuir a transmissão vertical e a soroconversão. ²⁸

Uma recente revisão de escopo sugere que a desregulação imunológica aberrante (consequência de níveis mais altos de marcadores de monócitos pró-inflamatórios), está associada ao desempenho neurocognitivo em crianças que vivem com o HIV ou que foram expostas, mas não infectadas. Esse achado mostra que, assim como acontece com a população adulta, a inflamação está associada ao comprometimento neurocognitivo em crianças portadoras do vírus. Ainda, em casos de mães portadoras do HIV, mesmo que a criança tenha ausência do vírus, pode ocorrer a desregulação da inflamação que prejudica o neurodesenvolvimento. ³⁰

As crianças possuem um risco aumentado de desenvolver resistência medicamentosa, devido a exposição feita na profilaxia através da mãe ou do próprio uso. Como observado, geralmente no esquema de prevenção um dos medicamentos é da classe ITRNN, que está associada ao seu aparecimento. ²⁹

Em relação ao diagnóstico, o exame utilizado é o de CV. Em crianças que receberam a profilaxia, o exame deve ser realizado após duas semanas do término desta, e se o resultado for acima de 5.000 cópias/mL o exame é repetido para confirmação. A criança é considerada infectada pelo vírus se tiver dois resultados seguidos acima de 5.000 cópias/mL. Em casos de crianças que não receberam a profilaxia, o exame deve ser realizado em sequência ao seu nascimento, sendo considerada infectada com o vírus também com dois resultados consecutivos acima de 5.000 cópias/mL. Para idade igual ou inferior a 18 meses, dever ser realizado o teste de quantificação da carga viral (CV-HIV). ³¹

3.2.2 Tratamento ARV em crianças

No Brasil, o esquema preferencial até os dois anos de idade após a aprovação da formulação raltegravir (RAL) 100 mg granulado, para idades de 14 dias a 3 meses, é a associação de dois ITRN's, Zidovudina (AZT) e Lamivudina (3TC), com RAL. Como esquema alternativo o terceiro agente passa ser Lopinavir/Ritonavir (LPV/r). De 3 meses a 2 anos, deve-se associar dois ITRN's, Abacavir (ABC) e 3TC, com RAL. Ressalta-se que para o uso de ABC deve ser realizado o teste de hipersensibilidade ao ABC (HLA*B5701), e em casos sem resultado do exame, deve-se partir para o esquema alternativo com AZT + 3TC e RAL. Dos 2 aos 6 anos e de 6 a 12 anos os esquemas preferenciais são citados a seguir (Quadro 2). O uso de TDF deve ser feito somente a partir dos 35 kg. Para a utilização do Efavirenz (EFZ) deve ser feita a genotipagem prévia, de modo que o resultado não pode apresentar resistência ao EFZ e NVP.²³

QUADRO 2 - TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA CRIANÇAS ACIMA DE 2 ANOS

Faixa etária	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3° ARV	ITRN	3° ARV
2 a 6 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF + 3TC	LPV/r
6 a 12 anos	ABC + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF + 3TC	ATZ/r EFZ
Acima de 12 anos	TDF + 3TC	DTG	ABC + 3TC AZT + 3TC	ATZ/r

FONTE: Adaptado de Nota Informativa Nº 6/2021-.DCCI/SVS/MS.

ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos; ARV: Antirretroviral; ABC: Abacavir; 3TC: Lamivudina; RAL: Raltegravir; AZT: Zidovudina; TDF: Tenofovir Disopropil Fumarato; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; ATZ/r: Atazanavir/Ritonavir; EFZ: Efavirenz; DTG: Dolutegravir; DCCI: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis; SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde; MS: Ministério da Saúde.

Recentemente, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de cabotegravir injetável de longa duração e a Rilpivirina (RPV) para crianças e adolescentes com idade ≥ 12 anos e com o peso ≥ 35 kg. Para crianças virgens ao tratamento com ARV, com idade ≥ 2 anos e peso ≥ 14 kg, o uso de Bictegravir (BIC), Emtricitabina (FTC) e Tenofovir Alafenamida (TAF) é recomendado como regime preferencial baseado em INSTI. O uso de Doravirina (DOR) + ITRN é recomendado

como regime alternativo para crianças e adolescentes com peso ≥ 35 kg. O uso de FTC/TAF é recomendado como uma combinação preferida de ITRN duplo em crianças e adolescentes com peso ≥ 14 kg quando usado com um INSTI ou ITRNN, como combinação preferida de ITRN duplo em crianças com idade ≥ 3 meses. Recentemente seu uso também é recomendado para bebês < 3 meses. Um teste negativo para o alelo HLA-B5701 deve ser feito antes de iniciar o ABC, independentemente da idade.³²

Regimes contendo medicamentos da classe INSTI são considerados eficazes e mais bem tolerados, com menos interações medicamentosas e descontinuações quando comparados a IP e ITRNN. As diretrizes do EUA e da OMS passaram a recomendar o RAL como regime de primeira linha preferencial ou alternativo desde o nascimento com o peso igual ou superior a 2 kg. No ano de 2019, RAL e DTG passaram a ser recomendados como componentes da primeira linha de tratamento pela *Pediatric European Network for Treatment of AIDS* (PENTA).³³

Nos EUA, para crianças com idade igual ou superior a 6 anos, com peso igual ou maior que 25 kg, o único regime com comprimido diário para o tratamento do HIV é uma combinação de Elvitegravir (EVG), Cobicitat (COBI) - potencializador farmacocinético que inibe o citocromo P450 (CYP450)³⁴, FTC e TAF. A combinação de BIC, TAF, FTC foi aprovada em 2018 para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 35 kg. Esse regime trouxe o BIC como escolha preferida para compor TARV de adolescentes nos EUA.³³

Na recomendação Europeia, a primeira linha de tratamento pediátrico envolve o uso de pelo menos três ARV, com dois ou três medicamentos da classe ITRN, com a adição de um IP, potencializado pelo RTV, ou o uso de ITRNN. O guia faz a referência de que existe uma escassez de dados referentes a ensaios clínicos randomizados (ECR) em crianças, portanto, as visões são baseadas em estudos de coorte, extrapolação de dados em adultos e opinião de especialistas.³⁵

A OMS recomenda que crianças infectadas com 3 anos ou mais iniciem TARV com base no uso de ITRNN como regime de primeira linha, e em caso de falha terapêutica o regime deve ser baseado em IP. Para crianças menores de 3 anos, a primeira linha deve ser baseada em IP.³⁶

Iniciar TARV em crianças não é sinônimo de garantias de sucesso no tratamento, já que existem chances de falha na terapia, que podem aumentar conforme o tempo de uso. Quando os pacientes já são expostos, a estratégia é guiada

pela experiência que o paciente possui nos antirretrovirais, tentando incorporar medicamentos potentes, mas com risco reduzido de resistência cruzada a antirretrovirais utilizados anteriormente, com pelo menos um medicamento de uma classe não utilizada pelo paciente ou de uma nova geração. Para crianças com falhas na primeira linha com ITRNN com menos de 3 anos, pode-se optar pelo uso/ de LPV/r, e em casos de 3 anos ou mais, por LPV/r ou ATV/r. Caso a criança tenha tido falha em IP na primeira linha, regime contendo RAL é recomendado para menos de 3 anos e EFV ou RAL para idades iguais ou superiores.³⁷

As infecções oportunistas mais incidentes e prevalentes em crianças portadoras do HIV são a pneumonia bacteriana, candidíase e a tuberculose, tanto para as que nunca utilizaram TARV, quanto para as que já foram expostas. Porém, o uso de TARV diminui o risco de infecções para outras patologias oportunistas.³⁸

A demora em introduzir antirretrovirais mais novos e mais potentes com alta barreira de resistência, como por exemplo INSTI, em locais em que os recursos são limitados, é um fator importante que contribui para a não supressão viral. Outros fatores como idade inferior a 3 anos, sexo masculino, estágio avançado do HIV, coinfeção com tuberculose, terapia a base de NVP e baixa adesão, também contribuem para a não supressão viral. Adesão medicamentosa na população pediátrica é um desafio, pois as formulações de medicamentos são menos toleráveis e precisam ter ajustes de dose conforme a criança cresce. Além disso, a criança, dependendo da idade, precisa de um cuidador que seja participativo em seu tratamento.¹⁶

3.2.4 Eventos Adversos/Complicações relacionadas ao uso de TARV

O uso de TARV na população pediátrica melhorou o prognóstico, levando a diminuição de morbidade e mortalidade, tornando-se a infecção pelo HIV uma doença crônica, controlável. Porém, pela terapia antirretroviral ser de longa duração, uma série de efeitos colaterais, como distribuição anormal de gordura, dislipidemia e resistência à insulina, podem ocorrer. Em relação às mudanças na composição corporal a classificação é periférica, perda de gordura ou acúmulo de gordura central, lipoatrofia (perda ou diminuição da gordura fácil) ou lipohipertrofia (formação de caroços fibrosos na pele). Essas questões são relacionadas ao uso de IP, ITRN e em menor grau ITRNN.³⁹

O medicamento DTG, da classe INSTI, é recomendado pela OMS para crianças como primeira e segunda linha de tratamento, e passou a ser aprovado para lactentes e crianças pequenas com peso superior ou igual a 3 kg a partir de quatro semanas de vida. Alguns estudos realizados em adultos apontam que tratamentos com DTG podem gerar ganho de peso e alterações metabólicas. Em crianças e adolescentes estudos apontaram o aumento no índice de massa corporal (IMC) em portadores de HIV até 96 semanas após a mudança da terapia baseada em DTG.⁴⁰ Em estudos realizados em adultos, notou-se ganho de peso e melhora no perfil lipídico, sem modificações no metabolismo da glicose.³⁹

Eventos adversos são complicações com alta prevalência em pacientes que fazem uso da HAART, os quais tendem a diminuir com o passar do tempo, apesar de existirem eventos de longo prazo como a lipodistrofia. Cerca de 25% dos pacientes descontinuam seu regime terapêutico inicial por falha no tratamento, efeitos tóxicos ou não adesão nos primeiros 12 meses de terapia. Outros eventos, como anemia e insuficiência renal, também estão associados aos antirretrovirais. Gerir de forma adequada esses eventos é importante para garantir a adesão medicamentosa e evitar falhas terapêuticas.⁴¹

Portadores do HIV podem apresentar desregulação imunológica, mesmo utilizando TARV de maneira eficaz. Essa inflamação, somada a toxicidade cumulativa das drogas, deixa o portador com predisposição para doenças metabólicas e doenças ósseas.⁴² O uso da HAART demonstra nos pacientes agravamento de problemas de baixa densidade mineral óssea (DMO), resultando em problemas como osteopenia e osteoporose. Clinicamente a disfunção mitocondrial induzida pelos ITRN's pode levar a efeitos adversos graves como disfunção tubular renal proximal, esteatose hepática, acidose láctica, pancreatite, cardiomiopatia, miopatia e neuropatia periférica.¹⁹

Entre as manifestações hematológicas que normalmente acometem pacientes portadores do HIV estão as citopenias. Anemia, leucopenia e trombocitopenia são as disfunções mais comuns. Crianças que não utilizaram HAART previamente ou já experientes na terapia apresentaram como citopenias mais comuns anemia e neutropenia, seguidas de trombocitopenia, leucopenia e pancitopenia. Imunossupressão severa e menor idade foram associadas significativamente a anemia.⁴³

Em um estudo de coorte com crianças indianas, 12% dos participantes apresentaram eventos adversos relacionados a terapia. Estes eventos estão

relacionados a medicamentos específicos, como por exemplo pancreatite e lipodistrofia pelo uso da d4T, erupção cutânea relacionada a NVP e anemia relacionada a AZT.⁴⁴

3.2.5 Marcadores Laboratoriais para Indicação e Monitorização do Tratamento Antirretroviral

Inicialmente a contagem de células TCD4+ era utilizada como critério para o início de TARV, monitoramento de falhas terapêuticas e estratificação de risco, segundo a OMS. Em relação ao início do tratamento o último limiar foi definido em 350 células/ul. Em 2016 o tratamento passou a ser iniciado independentemente da contagem de células TCD4+. A partir de 2013 o valor de carga viral passou a ser utilizado para monitoramento de falha terapêutica.⁴⁵

No Brasil, seguindo as orientações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, em crianças com menos de 6 anos de idade os valores de TCD4+ percentuais devem ser considerados em relação as variações na contagem absoluta. Os valores devem ser avaliados de forma meticulosa pelas variações que podem acontecer devido a doenças comuns na infância, imunização e métodos laboratoriais. Recomenda-se repetir o exame com intervalo de uma semana para confirmar os valores, e em casos de infecção ou vacinação, o exame deve ser repetido em um mês (Quadro 3).³¹

Em relação a CV em crianças, o pico ocorre em torno dos dois primeiros meses de idade e normalmente atinge valores superiores a 1.000.000 cópias/mL. As taxas de diminuição são mais lentas do que em adultos, e com isso é difícil definir limites de forma precisa para a progressão da doença, principalmente no primeiro ano de vida. A CV declina lentamente a uma taxa média de 0,6 log/ano nos primeiros dois anos de vida e de 0,3 log/ano até os quatro ou cinco anos de idade. Os intervalos para coleta da CV devem ser de seis semanas após iniciar ou trocar a TARV, e se não ocorrer a diminuição maior de 1 log da CV basal, o exame deve ser solicitado em quatro semanas. Ainda, se o paciente estiver com CV indetectável, com a contagem de TCD4+ normal e aderindo ao tratamento por no mínimo 2 anos, a CV pode ser monitorada a cada seis meses.³¹

QUADRO 3 - CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS DA CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV

ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	CONTAGEM DE TCD4+ EM CÉLS/MM ³		
	<12 MESES	1 A 5 ANOS	6 A 12 ANOS
AUSENTE	≥ 1.500 (≥ 25%)	≥ 1.000 (≥25%)	≥500(≥25%)
MODERADA	750 – 1.499 (15% - 24%)	500-999 (15% - 24%)	200-499 (15% - 24%)
GRAVE	<750 (<15%)	<500 (<15%)	<200(<15%)

FONTE: Saúde, 2019.

Em Gana, por exemplo, no ano de 2016 o monitoramento da CV passou a ser utilizado. Com isso, o teste é recomendado seis meses após o início de TARV, e depois anualmente para pessoas que atingiram a supressão viral. Pessoas com CV > 1000 Cópias/mL são submetidas ao acompanhamento de forma intensificada para adesão, com o teste repetido 3 meses depois, com o intuito de diferenciar má adesão de falha no tratamento. Resistência medicamentosa e problemas farmacocinéticos (má absorção, subdosagem e interações medicamentosas) também podem estar relacionados a não supressão viral.¹⁶

A contagem de células TCD4+ é utilizada como marcador de saúde do indivíduo portador do HIV. Além disso, a carga viral, adesão e contagem de linfócitos total são utilizadas para a tomada de decisão clínica dos indivíduos. A progressão clínica é observada quando a contagem permanece acima de 200 células/mm³.⁴⁶

3.2.6 Avanços do tratamento do HIV em pediatria

O foco das pesquisas atuais está no estudo de formulações de medicamentos mais seguros, eficazes e de uso facilitado para crianças de diferentes idades, além de opções de tratamento após falha clínica utilizando a primeira linha de tratamento, e a prevenção de infecções oportunistas.⁴⁷

O estudo ODISSEIA concluiu que comprimidos revestidos de DTG 50 mg administrados em adultos uma vez ao dia possui perfis farmacocinéticos adequados em crianças com peso igual ou superior a 20 kg. Além disso, os comprimidos dispersíveis de 30 mg de DTG possuem uma exposição semelhante ao citado anteriormente e podem ser utilizados em crianças com dificuldade de deglutição.^{47,48}

Já no IMPAACT P1093, o DTG foi bem tolerado e seguro entre os adolescentes experientes no tratamento que estavam em acompanhamento médio de 153 semanas.⁴⁹

Em LOLIPOP a combinação de grânulos de dose fixa de ABC, 3TC e LPV/r, ou seja, terapia 4x1, é segura e eficaz para alcançar e manter a supressão viral, tem boa exposição e é mais aceitável que LPV/r pellets ou outras formulações. O estudo SORRISO avaliou que INSTI uma vez ao dia associados a DRV/r não foram inferiores ao tratamento com TARV triplo, e foi igualmente seguro entre crianças e adolescentes de 6 a 18 anos.⁴⁷

A coformulação em comprimido único de EVG, COBI, FTC e TAF 150/150/200/10 mg manteve a supressão viral e foi segura em 24 semanas de acompanhamento em crianças de 6 a 11 anos.⁴⁷ Já outro estudo avaliou BIC, EMT e TAF 50/200/25 mg, e como resultado a terapia foi segura e aceitável e manteve a supressão viral em 96 semanas. O acompanhamento foi realizado em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos com peso menor ou igual a 25 kg.⁴⁷

3.3 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

3.3.1 ATS no Brasil

Avaliação de tecnologia em saúde (ATS) é definida como uma pesquisa que ocorre de maneira sistemática na qual o intuito é gerar a melhor evidência disponível acerca de eficácia, custo-efetividade e segurança de uma tecnologia em saúde, seja ela medicamento, procedimento médico, equipamento ou programa de cuidados. O fundamento básico para a ATS é a medicina baseada em evidências, que tem como conceito o uso das evidências disponíveis para a tomada de decisões sobre o atendimento dos pacientes.^{50,51}

No Brasil, a organização da prática e uso da ATS está vinculada ao SUS, em que várias decisões estão pautadas em evidências científicas. Em 2004, foi criado o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde, que é responsável pela implantação e distribuição das ações de ATS no SUS, no que diz respeito a produção de conhecimento e gestão da saúde. Em 2006, foi criada a Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC),

primeiro órgão responsável pelo processo de gestão de incorporação. Em 2009, a Portaria nº 2.690, de 5 de novembro de 2009, instituiu no âmbito do SUS a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS). Em 2011 a Lei nº 12.401, que aborda sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias no SUS, criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Com isso, pode-se dizer que ao longo dos anos, a ATS está cada vez mais presente em processos decisórios nacionais do SUS.⁵²

3.3.2 Prática Baseada em Evidências

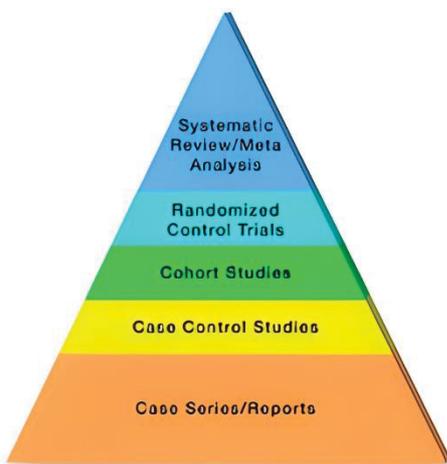
A revisão sistemática é um tipo de estudo secundário que reúne as informações de estudos primários, sendo que os estudos incluídos passam pela avaliação da qualidade metodológica fornecendo, além de uma síntese, a avaliação crítica da evidência disponível. A síntese quantitativa dessas informações é realizada por meio de meta-análises que pode ser feita a partir de qualquer tipo de estudo primário elencado, a qualidade dos estudos também é um ponto muito importante a ser considerado. A sustentação da qualidade de uma evidência foi baseada por muito tempo, conforme o tipo de estudo que ela apresenta, seguindo uma pirâmide hierárquica na qual o topo é formado pela revisão sistemática seguida de meta-análise (Figura 1).⁵³

Algumas modificações à pirâmide tradicional foram sugeridas, considerando ser muito simples levar em consideração apenas o desenho do estudo. Como primeira modificação, demonstrada na segunda pirâmide da Figura 1, houve a inclusão de linhas curvas no lugar das retas para separar os tipos de estudo, conforme os domínios da qualidade da evidência. A segunda modificação, terceira ilustração da figura, foi retirar a revisão sistemática do topo da pirâmide e colocá-la como uma lente de aumento sendo utilizada para visualizar os diferentes tipos de estudo.⁵³

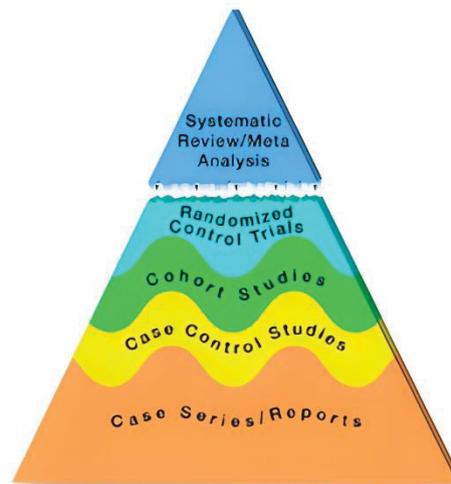
FIGURA 2 - NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA

The New Evidence Pyramid
(*The Evidence Trapezoid*)

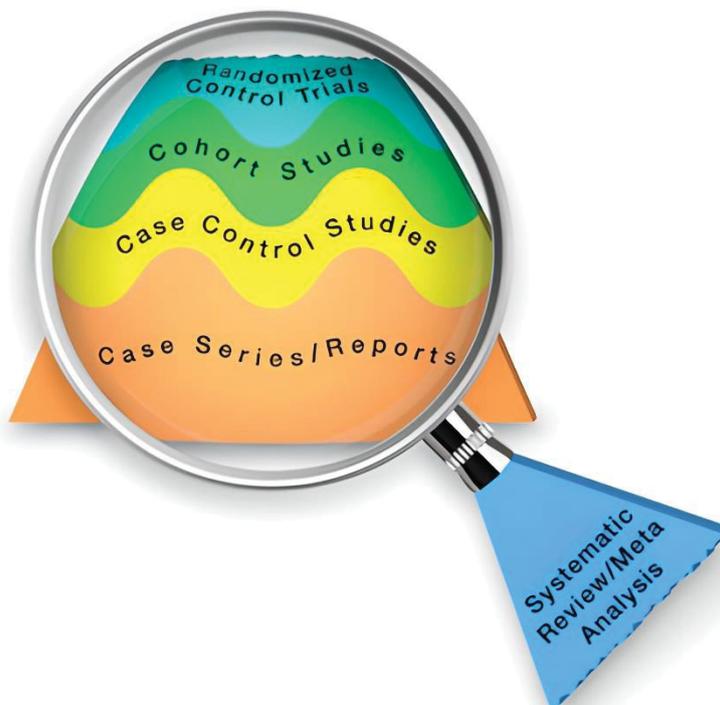
The traditional pyramid



Revising the pyramid



The revised pyramid



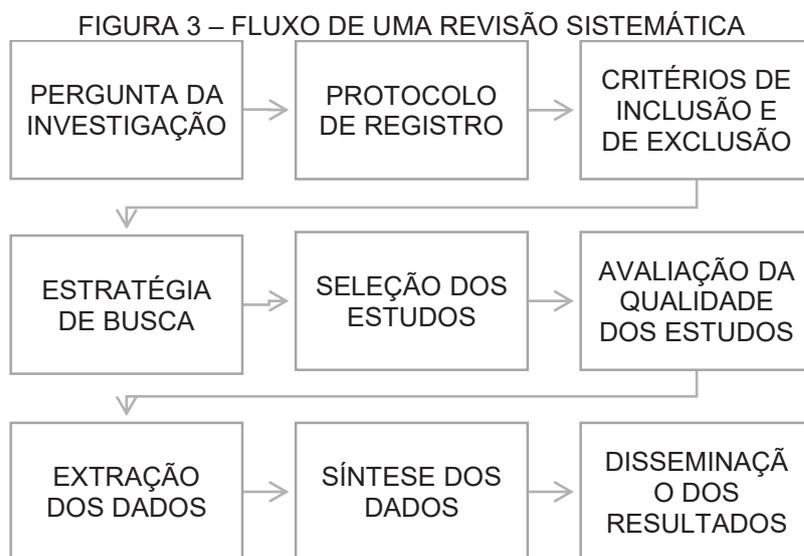
FONTE: Murad et al. (2016).

3.3.3 Revisão Sistemática

Uma revisão sistemática é um mecanismo científico utilizado para a síntese de dados que podem ser utilizados para avaliar, resumir ou comunicar os resultados de pesquisas. Com isso, profissionais de saúde podem usar essa forma de pesquisa de maneira mais prática de modo a avaliar tecnologias que já existem ou novas no mercado, considerando a totalidade de evidências existentes acerca do assunto. Essa forma de pesquisa consegue reunir estudos que foram conduzidos de maneira separada e que podem ter resultados distintos e conflitantes. Para realizar essa síntese as revisões sistemáticas podem ser seguidas ou não de meta-análises, que são a síntese estatística dos dados coletados. Dessa maneira é possível gerar um denominador comum que pode apontar diferenças estatísticas entre as tecnologias comparadas.⁵⁴

Como referência internacional para a condução de revisões sistemáticas, o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁵⁵, elaborado pela Colaboração Cochrane, pode ser considerado, bem como o *JBIM Manual For Evidence Synthesis* da JBI Collaboration.⁵⁶ No Brasil, a condução de estudos de revisão sistemática podem se basear pelas diretrizes metodológicas, elaboradas pelo Ministério da Saúde.⁵⁷

Por ser um processo sistemático, a revisão deve seguir etapas para assegurar a qualidade do seu processo: ⁵⁸



FONTE: Adaptado de Donato, 2019.

Para a realização da pergunta de investigação científica, alguns acrônimos podem auxiliar no desenvolvimento deste processo, sendo comumente utilizado o acrônimo PICOS, no qual P é a população de interesse, I a intervenção, C o comparador, O vem do inglês *outcome*, que seriam os desfechos, e S (do inglês, *study design*) o tipo de estudo. ^{55,58}

Como segunda etapa, recomenda-se o registro de um protocolo de estudo, que pode ser feito no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). De forma a assegurar se todos os passos da revisão foram seguidos de maneira correta, o checklist *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) pode ser utilizado. ^{55,58}

Os autores são responsáveis por definir quais serão os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa em questão, a exemplo de questões referentes a estudos realizados em humanos ou em animais, idiomas dos estudos que serão incluídos. Recomenda-se que seja considerado o maior número de idiomas possível para evitar viés. A estratégia de busca deve ser elaborada de modo que recupere o maior número de artigos científicos referentes ao tema proposto. ^{55,58}

A qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática pode ser avaliada por meio de ferramentas que são definidas a partir do tipo do estudo incluído nas análises. Para ECRs, por exemplo, a ferramenta que pode ser utilizada é a *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (Rob2). Para estudos observacionais uma das opções é a ferramenta de *Newcastle-Ottawa*. ^{55,58} Ainda existem para estudos que não usaram a randomização a ferramenta *Risk of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* ROBINS-I. ^{59,60}

A seleção dos estudos e extração dos dados deve ser feita por dois revisores independentes e em casos de divergências, um terceiro revisor deve ser consultado. A síntese dos resultados pode ser feita de forma qualitativa ou quando possível de forma quantitativa, por meio de meta-análises. ^{55,58}

3.2.2 Meta-Análise

Por definição, uma meta-análise é um conjunto de compilados estatísticos para reunir resultados de mais estudos que abordam a mesma questão de pesquisa,⁶¹ ou seja, uma meta-análise é uma abordagem estatística entre a combinação dos

resultados de estudos individuais que foram previamente identificados em uma revisão sistemática.⁶²

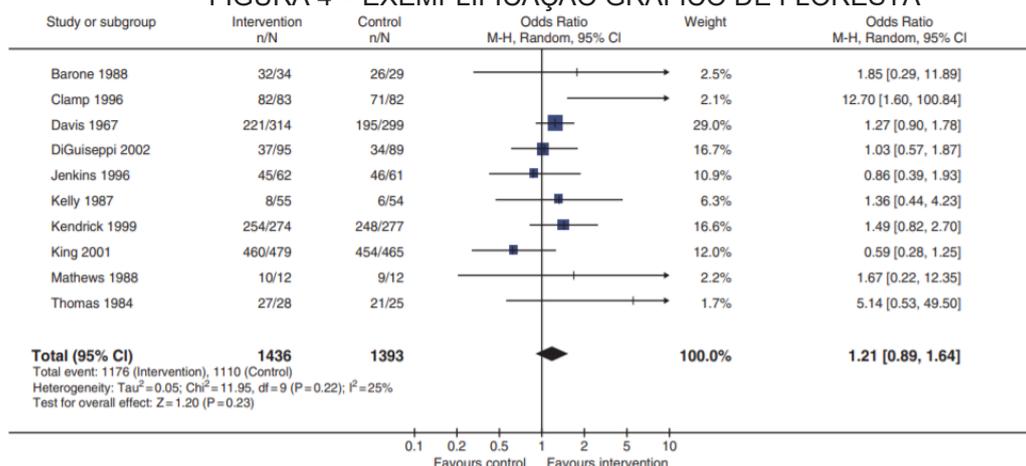
A forma de visualizar os resultados de uma meta-análise geralmente é por meio de gráficos de floresta (Forest plot). Estes gráficos mostram estimativas de intervalos de efeito e intervalos de confiança, sendo que a medida que a precisão da estimativa aumenta, a amplitude dos intervalos de confiança diminui.⁶² Cada estudo incluído é representado por um bloco, de modo que o tamanho do bloco indica o peso atribuído a este estudo na meta-análise e a linha horizontal o intervalo de confiança (geralmente 95%). O intervalo de confiança está relacionado a compatibilidade da intervenção com os resultados do estudo, já o tamanho do bloco está relacionado aos estudos de maior peso, ou seja, que dominam o resultado apresentado no diamante inferior (Figura 3).

63

De modo geral, o forest plot representa graficamente os achados de uma revisão sistemática e meta-análise, cada linha representa um estudo com suas respectivas estimativas de efeito (OR e IC95%). A linha vertical marca o efeito nulo, portanto, risco relativo igual a 1. Se divisão entre a proporção dos acontecimentos conhecida como ponto estimado, no grupos experimental e controle for igual a 1, ou ainda se a diferença entre as proporções (ponto estimado) for 0, o efeito da intervenção foi igual nos dois grupos, interpretando que não existe associação entre o tratamento e o evento estudado. Resultados expressos à esquerda da linha vertical mostram a propensão maior do evento ocorrer no grupo controle, já os resultados demonstrados à direita desta linha evidenciam que o evento tem maior propensão a ocorrer no grupo intervenção.⁶⁴

A média ponderada entre as estimativas dos estudos individuais, resulta no efeito do tratamento combinado, como as revisões sistemáticas incluem estudos com características diferentes pode-se gerar heterogeneidade que é avaliada por meio do cálculo da estatística I², que pode variar de 0% a 100%. Um I² > 50% indica alta heterogeneidade, levantando a questão se é pertinente ou não realizar uma meta-análise.⁶²

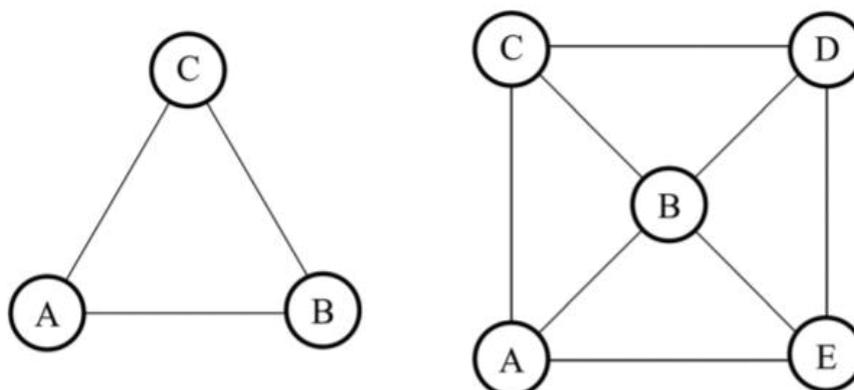
FIGURA 4 – EXEMPLIFICAÇÃO GRÁFICO DE FLORESTA



FONTE: Deeks, 2019.

A síntese dos resultados por meio de meta-análises pode ser realizada de maneira direta ou indireta para os efeitos referentes a tratamentos utilizados para as mesmas condições de saúde. Duas terapias A e B podem ter sido diretamente comparadas em estudos, consideradas comparações diretas. Uma comparação indireta também pode ser realizada por meio de um comparador C, por exemplo, quando existe um comparador em comum, AC e BC. Assim seria possível uma comparação indireta entre A e B. Quando possível gerar as comparações indiretas tem-se uma rede de intervenções comparadas, gerando uma rede de evidências. (Figura 5).⁶⁵

FIGURA 5 – META-ANÁLISES EM REDE



FONTE: Adaptado de Efthimiou, 2014.

CAPÍTULO 1

Segurança dos Antirretrovirais no tratamento do HIV/AIDS em crianças: Revisão Sistemática e Meta-Análise

Publicado em: Szpak, R.; Lombardi, N. F.; Dias, F. A.; Borba, H. L.; Pontarolo, R.; Wiens, A. Safety of Antiretroviral therapy in the treatment of HIV / AIDS in children: Systematic Review and Meta-Analysis. AIDS Ver 2021 Dec 29;23(4):196-203. Apêndice I.

1 INTRODUÇÃO

A população pediátrica portadora de HIV está muito suscetível a eventos relacionados a falha terapêutica, principalmente quando suas progenitoras estão descompensadas em relação a carga viral. A falha terapêutica está associada a condições como baixa adesão ao tratamento, na qual fatores como eventos adversos são levados em consideração, potência virológica insuficiente, ou seja, não atingir supressão viral, fatores farmacológicos que podem estar relacionados a baixa disponibilidade de formas farmacêuticas pediátricas disponíveis, e a resistência viral, que pode acontecer pelo paciente ser exposto a profilaxias pela exposição vertical.³¹

Eventos Adversos (EAs) associados à terapia antirretroviral (TARV) já foram considerados a principal causa de troca ou abandono da terapia, juntamente com a não-adesão ao tratamento.⁶⁶ Sintomas gastrointestinais estão entre os eventos adversos mais comuns associados ao uso de TARV, frequentemente comprometendo a adesão aos medicamentos.⁶⁷ Já a anemia, evento associado a infecção pelo HIV, mesmo com a utilização dos medicamentos antirretrovirais, permanece associada à progressão da infecção pelo HIV.⁶⁸ Outros EAs mais comuns são relacionados à toxicidade óssea ou renal, dislipidemia, resistência à insulina e doença cardiovascular.⁶⁹

Visto a escassez de estudos relacionados ao tema proposto e a necessidade de estudos direcionados a pacientes pediátricos, com o intuito de ajudar a nortear decisões relacionadas à TARV para a população em questão, este trabalho teve como objetivo avaliar a segurança de medicamentos antirretrovirais em crianças e adolescentes.

2 MÉTODOS

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Uma revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁵⁵, bem como as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁷⁰ e das Diretrizes Brasileiras de Revisão Sistemática e Meta-análise. O

protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob número CRD42020124723.

Ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes portadores do HIV foram buscados nas bases de dados eletrônicas Medline via Pubmed e Scopus. A partir dos estudos incluídos, foram realizadas buscas manuais em potenciais artigos de relevância. Artigos publicados em todos os idiomas, com exceção daqueles redigidos em caracteres não romanos, foram incluídos no estudo. Não houve restrição temporal para a seleção dos artigos e nem restrição de idade durante a triagem. A partir da elegibilidade foi feita a inclusão de estudos apenas do subgrupo abaixo de 18 anos (última atualização em fevereiro de 2020).

Foram utilizados descritores relacionados à condição, como “*HIV/AIDS*”, ao desenho de estudo, como “*clinical trial*” “*random*”, e às terapias antirretrovirais aprovadas nos Estados Unidos, Europa e Brasil. Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND (Apêndice II).

Após a busca, duplicatas foram excluídas e os artigos foram triados com avaliação de título e resumo e, caso selecionados, foram posteriormente lidos na íntegra. As etapas de triagem e elegibilidade foram realizadas por dois revisores independentes, seguidas de consensos e, em casos de discordâncias, um terceiro revisor foi consultado. Os artigos incluídos após a etapa de elegibilidade tiveram seus dados extraídos em duplicata em tabelas do Microsoft Excel® desenvolvidas especificamente para este estudo.

Os estudos foram incluídos se cumprissem todos os critérios de elegibilidade, conforme acrônimo PICOS:

- População: pacientes pediátricos que vivem com HIV/AIDS;
- Intervenção: qualquer medicamento, em qualquer dose, em qualquer via de administração ou combinação de medicamentos utilizados para HIV/ AIDS;
- Controle: placebo ou qualquer medicamento, em qualquer dose, em qualquer via de administração ou combinação de medicamentos utilizados para HIV/ AIDS;
- *Outcomes* (Desfechos): EAs ou descontinuação por eventos adversos;
- *Study design* (Desenho do estudo): ensaios clínicos randomizados.

Todas as etapas da revisão sistemática, desde a seleção dos estudos até a síntese de dados, foram conduzidas por dois revisores de maneira independente, os quais se reuniram periodicamente para estabelecer consenso. Em casos de discordância, um terceiro revisor foi contatado. Os dados dos estudos foram extraídos em tabelas de Excel desenvolvidas pelos próprios pesquisadores. Para validar a adequabilidade da tabela de extração, após sua elaboração, 10 estudos foram extraídos por dois revisores, os resultados foram comparados e possíveis questionamentos sobre a planilha sanados.

2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Os dados extraídos dos estudos foram: características do estudo (país/centros participantes e duração), características basais dos pacientes incluídos em cada braço de tratamento (critérios para participar do estudo, número de pacientes, sexo, etnia, idade, tratamentos já realizados e forma de contágio, CD4 e carga viral inicial), dados relacionados a terapia utilizada (medicamento, dose, forma farmacêutica, frequência) e resultados de segurança (descontinuação por eventos adversos e eventos adversos).

A escala de Jadad⁷¹ e a ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés⁷² - *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*, foram utilizadas em duplicata para avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

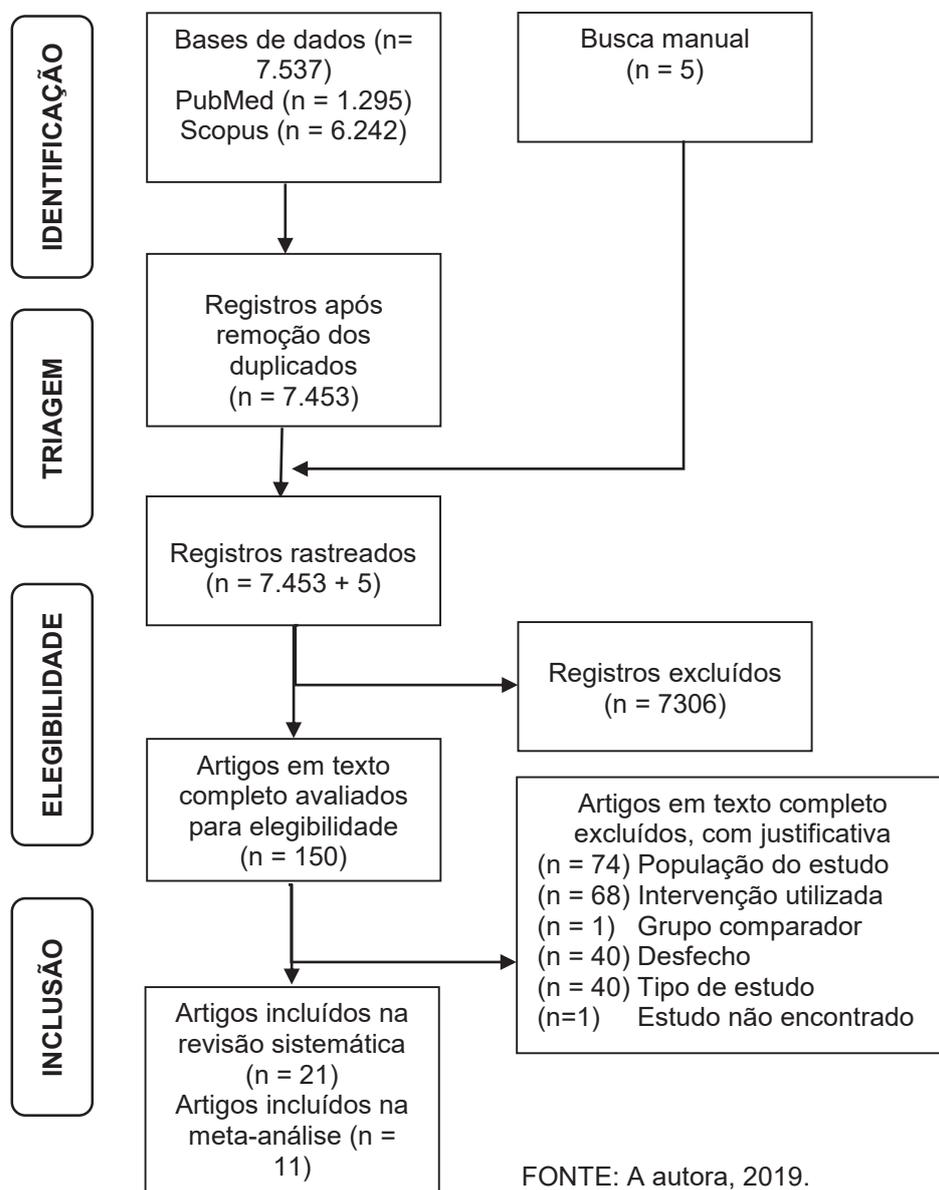
As meta-análises em rede foram realizadas com auxílio do software *Aggregate Data Drug Information System (ADDIS)* 1.16.8 aplicando o método Monte Carlo via cadeias de Markov (MCMC) e modelo de efeitos randômicos. Os resultados do modelo de consistência foram expressos em *odds ratio* (OR) seguido do intervalo de credibilidade de 95%. A robustez das redes foi avaliada pelo método de *node-splitting*, que verifica a concordância entre as comparações diretas e indiretas. Valores de p inferiores a 0,05 indicam inconsistência na meta-análise, ou seja, falta de robustez da

rede.⁷³ A convergência foi avaliada por meio do método de *Brooks Gelman Rubin* e fator de redução de escala potencial.⁷⁴

3 RESULTADOS

A busca sistemática recuperou 7.537 artigos (Figura 5), e por meio da busca manual foram encontrados cinco artigos. Após a remoção das duplicatas e leitura dos títulos e resumos, 150 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 21 foram incluídos na revisão sistemática, totalizando 5.500 indivíduos.

FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (ECR)



FONTE: A autora, 2019.

Dos 21 estudos incluídos na pesquisa, doze⁷⁵⁻⁸⁶ foram multicêntricos, cinco⁸⁷⁻⁹¹ foram realizados em um país e quatro⁹²⁻⁹⁵ não relataram o local do estudo (Tabela 1). Os países mais recorrentes eram africanos (43%). A duração dos estudos variou de 24 a 240 semanas, sendo que oito estudos foram realizados em 48 semanas. O período de publicação variou de 1997 a 2017.

3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Em nove estudos^{75,76,79,81,84,87,93-95}, um dos critérios de inclusão foi a criança ser clinicamente estável com base nos exames de células TCD4+, carga viral ou diagnóstico sintomático por sinais clínicos. A exposição a nevirapina (NVP) como forma de prevenção da infecção de mãe para filho, também foi utilizada como critério.^{82,88,90} Em geral, alguns estudos se basearam em relação a exposição a TARV, de modo que os participantes não poderiam ter nenhum tipo de contato com a medicação⁸⁹ ou só poderiam ter sido expostos a TARV por conta da profilaxia.⁸⁶

Grande parte dos estudos (86%) estabeleceu uma faixa etária máxima e mínima de idade, de modo que a variação foi de três meses a 18 anos. Todos os medicamentos foram ajustados em relação à dose conforme o peso dos pacientes, bem como a forma farmacêutica foi ajustada de acordo com a necessidade particular de cada participante.

As intervenções utilizadas incluíram medicamentos das classes inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa Zidovudina (AZT), Abacavir (ABC), Zalcitabina (ddC), Didanosina (ddl), Lamivudina (3TC) e Estavudina (D4T); inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa Efavirenz (EFZ) e a Nevirapina (NVP); e inibidores de protease Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Ritonavir (RTV) e o Nelfinavir (NFV). Em todos os estudos placebos foram associados a terapias ativas.

A predominância de como os participantes foram contaminados foi vertical. Em alguns casos, os bebês expostos ao HIV foram identificados nos programas de prevenção da transmissão vertical. Entre as terapias que já haviam sido utilizadas pelos participantes estavam Abacavir (ABC), Zidovudina (AZT), Zalcitabina (ddC), Didanosina (ddl), Lopinavir/ritonavir LPV/r, Estavudina (D4T), Lamivudina (3TC), Nevirapina (NVP). Dois estudos relataram o uso de terapias prévias, mas não definiram quais.^{77,92} (Tabela 2).

TABELA 1 – DADOS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

AUTOR, ANO	NOME DO ESTUDO/FASE	LOCAL	DURAÇÃO (SEMANAS)	INTERVENÇÃO	IDADE (INTERVALO)
ANANWORANICH, 2008 ⁸⁷	RCTOL	Tailândia	168	AZT + 3TC + NVP ^a AZT + 3TC + NVP ^b	1 a 12 anos
BAKSHI, 1997 ⁷⁵	RCTDB Fase II	50 Centros Estados Unidos e Porto Rico	-	AZT+ PLA 240 mg/m2/dose 3x ao dia ddC + AZT 0,01 mg/kg/dose + 240 mg/m2/dose 3x ao dia	-
COOVADIA, 2015 ⁸⁸	RCTOL	África do Sul	48	2NRTI ^(e) + EFZ 200-300mg 1x ao dia 2NRTI ^(e) + LVP/r 230mg /m2 por dose 2x ao dia	Igual ou superior a 3 anos
DAHOUROU, 2017 ⁷⁶	RCTOL Fase III	Costa do Marfim e Burkina Faso	12 meses	ABC + 3TC + EFZ 16 + 8 + 25 mg / kg 1x ao dia AZT ou ABC + 3TC + LPV/r 4 / 8 + 4 + 12 mg / kg 2x dia	Menos de 24 meses
ENGLUND, 1997 ⁷⁷	RCTDB	Estados Unidos e Porto Rico	104	AZT ^(d) + PLA180 mg/ m ² 4x ao dia ddl ^(d) + PLA120 mg/ m ² 2x ao dia AZT + ddl ^(d) 120 mg/ m ² + 90 mg/ m ² 4x ao dia/ 2x ao dia	3 meses a 18 anos
GIBB, 2013 (ARROW) ⁷⁸	RCTOL	3 centros no Uganda e um no Zimbábue	5 anos (acompanham ento)	3TC + ABC + NNRTI ^(e) 3TC + ABC + NNRTI + AZT após 36 semanas / 3TC + ABC + NNRTI ^(e) 3TC + ABC + NNRTI + AZT após 36 semanas / 3TC + ABC + AZT ^(e)	3 meses a 17 anos
KLIN, 1998 ⁹²	Inicialmente RCTDB O estudo deixou de ser cego após o acompanhamento médio de 6,3 meses	NR	17,3 meses	D4T + PLA1 mg / kg máximo de 40 mg 2x ao dia AZT ^(o) + PLA180 mg / m2 /máximo de 200 mg4x ao dia	3 meses a 6 anos
MARCHISIO, 1997 ⁷⁹	RCTOL	16 departamentos pediátricos com registros italianos	24 meses	ddl QD 270 mg/m2/dia 1x ao dia ddl BID 270 mg/m2/dia 2x ao dia	6 meses a 14 anos
MULENGA, 2010 (CHAPAS -1) ⁸⁹	RCTOL	Zâmbia	92 (68–116) Mediana	3TC + d4T + NVPFD ^(f) 30mg + 6mg + 50mg 2x ao dia 3TC + d4T + NVPDE ^(g) 30mg + 6mg + 50mg 1x ao dia	3 meses a 14 anos

MULENGA, 2015 (CHAPAS-3) ⁸⁰	RCTOL	Zâmbia e Uganda	96 semanas (no mínimo)	D4T + 3TC + NVP/EFZ ^(h) AZT + 3TC + NVP/EFZ ^(h) ABC + 3TC + NVP/EFZ ^(h)	1 mês a 13 anos
NACHMAN, 2000 ⁸¹	RCTOL Fase II	Estados Unidos e Porto Rico	48	AZT + 3TC 160 mg/ m ² + 4 mg/Kg 3x ao dia/ 2x ao dia AZT + 3TC + RTV 160 mg/ m ² + 4 mg/Kg + 350 mg/ m ² 3x ao dia/ 2x ao dia/ 2x ao dia d4T + RTV 350 mg/ m ² + 4 mg/ Kg 2x ao dia	2 a 17 anos
PALUMBO, 2010 ⁸²		6 países africanos	24	ZVD + 3TC + NVP ZDV + 3TC + LPV/r	6 a 36 meses de idade
PENTA, 1998 ⁸³	RCTDB	Reino Unido, Alemanha, Irlanda, Itália, Brasil, França, Bélgica, Portugal, Espanha, Suíça	48	AZT + 3TC/ ddi + 3TC / AZT + ddi + 3TC / AZT + ddi + 3TC ⁽ⁱ⁾ AZT + PLA/ ddi + PLA / AZT + ddi + PLA / AZT + ddi + 3TC + PLA	3 meses a 16 anos
PENTA, 2015 ⁸⁴	RCTOL	Europa, Tailândia e América do Sul	48	2NRTI + LPV/r QD 400-800mg/100-200mg 1x ao dia 2NRTI + LPV/r BID 400-800mg/100-200mg 2x ao dia	-
PENPACT-1, 2011 ⁸⁵	RCTOL Fase II/III	Europa, América do Norte e América do Sul	24	2NRTI + PI 2NRTI + NNRTI	-
SPECTOR, 1997 ⁹³	RCTOL	NR	96	ddC alta dose 0,01 mg/kg 3x ao dia ddC baixa dose 0,005 mg/kg 3x ao dia	3 meses a 18 anos
STREHLAU, 2017 ⁹⁰	RCTOL	África do Sul	56	d4T + 3TC 1 mg/kg + 4 mg/kg 2x ao dia ABC + 3TC 8 mg/kg + 4 mg/kg 2x ao dia	≥36 meses de idade
VIOLARI, 2008 ⁹¹	RCTOL Fase III	África do Sul	96	AZT + 3TC + LPV/r / Early ^(j) AZT + 3TC + LPV/r / Deferred ^(j)	6 a 12 semanas de idade
VIOLARI, 2012 ⁸⁶	RCTOL Fase II	6 países da África e Índia	48	AZT + 3TC + NVP ^(k) AZT + 3TC + LPV/r	2 a 36 meses

WIZNIA, 2000 ⁹⁴	Fase II	NR	48	d4T + NVP + RTV ⁽ⁱ⁾ d4T + NVP + NFV d4T + 3TC + NVP + NFV d4T + 3TC + NFV d4T + 3TC + NFV (bid)	4 meses a 17 anos
YOGEV, 2002 ⁹⁵	Fase II	NR	48	AZT + 3TC + RTV d4T + RTV d4T + RTV + NVP ^(m)	24 meses a 17 anos

Fonte: A autora, 2019.

RCTOL: Estudo clínico randomizado não cego; RCTDB: Estudo clínico randomizado duplo cego; NR: não relatado. AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; NVP: Nevirapina; PLA: placebo; ddC: Zalcitabina; NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; LVP/r: Lopinavir/ritonavir; ABC: Abacavir; 3TC: Lamivudina; EFZ: Efavirenz; ddi: Didanosina; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; D4T: Estavudina; NFV : Nelfinavir.

^{a)} Imediato; ^{b)} CD4 <15% ou (sintomas) CDC C (grave) Doses padrão de acordo com as diretrizes tailandesas. ^{c)} d4T 1mg/kg 2x ao dia ou AZT 180mg/m² 2x ao dia/3TC 4mg/kg foi usado como terceiro medicamento em todas as crianças. ^{d)} mg/m² por de superfície corporal. ^{e)} Todas as crianças receberam ART dosados de acordo com tabelas da faixa de peso da OMS. ^{f)} FD: Dose completa ^{g)} DE: Dose diferida após 2 semanas, as crianças com DE descontinuavam o Lamivir-S e utilizavam Triomune Baby ou Junior 2x ao dia. ^{h)} Os medicamentos foram prescritos seguindo a faixa de peso da OMS. d4T 2-4 mg/kg <10 kg, 1,4-2,4 mg/kg > 10 kg por dia. EFZ 600 mg 2x ao dia, permitindo doses diárias de 200mg, 300mg, 400mg, 500mg e 600mg. NVP 200mg. ^{**} Crianças <3 anos receberam NVP ^{**i)} 3TC 4 mg/kg. ^{j)} Inicial: 40/96 semanas Adiada: CD4 < 20% ou no caso de crianças menores que 12 meses CD4 <25% ou <1000mm³ 300 mg/75 mg/m² até 6 meses de idade após 230 mg/57,5 mg/m²/ 240 mg/m²/superfície corporal/ 4 mg/kg, 2x ao dia. ^{k)} NVP inicialmente 4mg/kg 1x ao dia após 7mg/kg 2x ao dia depois 160 – 200mg/m² de superfície corporal 1x ao dia. ^{l)} d4T 1 mg / kg se 30 kg *30 mg duas vezes por dia, se 30 a 60 kg *40 mg, 2x ao dia NVP 120 mg / m² diariamente por 14 dias, depois 120 mg / m², 2x ao dia RTV 400 mg / m², 2x ao dia 3TC 4 mg / kg (máximo dose 150 mg / dose), 2x ao dia NFV 30 mg / kg três vezes ao dia se 30 kg aproximar para uma dose de 27-33 mg / kg, 3x ao dia para grupo BID: Para 55 mg/kg, 2x ao dia. ^{m)} 1 mg / kg/ 120 mg / m²/ 350 mg / m², 2x ao dia. 48 crianças que tinham RNA de HIV ≥ 10.000 cópias / ml após ≥ 12 semanas de terapia com ZDV / 3TC na Etapa 1 foram trocadas para d4T / NVP / RTV na Etapa 2.

TABELA 2 – DADOS BASAIS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

ESTUDO	N	IDADE (Anos) Mediana (IQR)	SEXO Feminino (%)	FORMA DE CONTÁGIO Transmissão vertical (%)	CD4 (%) Mediana (IQR)	CD4 (cells/mm ³) Mediana (IQR)	Z score (altura/idade de) Mediana (IQR)	Z score (peso/idade) Mediana (IQR)	TRATAMENTO PRÉVIO
ANANWORANIC H, 2008 ⁸⁷	24	5.2 (2.4 – 8.0)	58	88	19 (16 – 22)	649 (509 – 834)	-1.7 (-2.0 a -0.9)	-1.0 (-1.5 a 0.4)	
	19	4.4 (2.7 – 5.8)	63	100	20 (17 – 22)	615 (544 – 818)	-0.8 (-1.7 a 0.1)	-0.1 (-1.5 a 0.3)	-
BAKSHI, 1997 ⁷⁵	123	5.67 +/- 3.21 ^(a)	52	-	-	683.85 +/- 503.34 ^(a)	-	-	AZT
	127	5.08 +/- 3.25	53	-	-	870.56 +/- 700.3	-	-	
COOVADIA, 2015 ⁸⁸	150	4.28 (4.13-4.43) ^(b)	52	-	35.0 (33.7-36.2) ^(b)	1517 (1413-1621) ^(b) n=138	-1.29 (-1.45, -1.12) ^(b) n=144	-0.81 (-0.96,-0.65) ^(b) n=144	ABC + 3TC (58.7%) d4T + 3TC (38.7%) AZT + 3TC (2.7%)
	148	4.26 (4.10-4.41)	54	-	34.4 (33.3-35.5)	1464 (1366-1562) n=137	-1.21 (-1.37, -1.06) n=147	-0.79 (-0.94, -0.63) n=147	ABC + 3TC (57.4%) d4T + 3TC (37.2%) AZT + 3TC (4.7%) ABC + AZT (0.7%)
DAHOUROU, 2017 ⁷⁶	52	27.2 (20.8–31.5) ^(c)	46.2	-	34.9 (28.5–41.1)	-	-2.3 (1.7) ^(a)	-2.3 (1.6) ^(a)	LPV/r 12 a 15 meses
	54	26.0 (21.8–31.3)	64.8	-	36.4 (28.5–40.7)	-	-2.1 (1.7)	-2.3 (1.4)	
ENGLUND, 1997 ⁷⁷	276	2.1 (0,8-5,8)	47,8	90.6	-	775			
	281		46,6	88.9	-	822			Em algumas crianças, porém não relata o medicamento
	274	2.3 (0,8-5,5)	48,9	91.5	-	808			

125	7.1 (6.4 - 8.9)	59.2	foram identificados dos programas de prevenção da mãe-filho	35.6 (29.1 - 43.8)	2044 (1585 - 2960)	-0.5 (-1.4 a 0.2)	-
147	1,8 (0,7-2,9) ^(h)	53,1	-	14.9 (8.8 - 24.0) ^(h)	-	-2.3 (-4.0 to -0.4) ^(h)	ddl 35%, AZT + ddl 60%, Outros 5%
140	1,7 (0,6-2,7)	51,4	-	15.0 (7.9 - 26.1)	-	-2.7 (-5.2 a -0.5)	ddl 40%, AZT + ddl 49%, Outros 12%
41	4,7	49	-	-	733 ^(e)	-	ddl 38%, AZT + ddl 57%, Outros 5%
44	6,2	55	-	-	602 ^(e)	-	ddl 29%, AZT + ddl 69%, Outros 2%
44	7,0	57	-	-	714 ^(e)	-	ddl 36%, AZT + ddl 64%
52	6,5	54	-	-	723 ^(e)	-	Monoterapia 44%, AZT + ddl 43% Outros: 13%
11	7,8	73	-	-	710 ^(e)	-	Monoterapia, 35%AZT + ddl, 43%, Outros: 22%
100	7.4 (5.3 - 9.4)	57	-	-	644 (442-918)	-	Monoterapia 44%, AZT + ddl 44%, Outros: 12%
97	7.2 (5.4 - 9.2)	51	-	-	693 (484 - 906)	-	
48	7.4 (5.8 - 9.3)	46	-	-	641 (399-859)	-	

Fonte: A autora, 2019.

AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; NVP: Nevirapina; PLA: placebo; ddC: Zalcitabina; NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; LVP/r: Lopinavir/ritonavir; ABC: Abacavir; 3TC: Lamivudina; EFZ: Efavirenz; ddi: Didanosina; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; D4T: Estavudina; NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

^(a) Média (SD)^(b) Média (95% CI) ^(c) Meses^(d) Média (mínimo – máximo) ^(e) células/UI ^(f) Ingênuos a TARV^(g) Experiente em ARV (usaram estavudina por mais de dois anos com carga viral <50 cópias/mL) ^(h) 10th – 90th percentil.

3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A média de pontuação da ferramenta Jadad foi de 2,4 (variando de 1 a 3). (Tabela 3). Em relação à ferramenta de risco de viés (Figuras 6 e 7), para os domínios de geração da sequência aleatória e ocultação da alocação mais de 50% dos estudos não descreveram de forma clara o processo. O domínio referente ao cegamento dos participantes e avaliadores do desfecho teve como predominância alto risco, pela maior parte dos estudos ser não cega. Para o domínio de desfechos incompletos que avalia as perdas de pacientes por desfecho o risco foi baixo, por trazer todos os resultados propostos na metodologia. O domínio referente ao relato de desfecho seletivo não ficou claro na maioria dos estudos, e, por fim, para o domínio de outras fontes de viés, 50% dos estudos foram financiados pela indústria farmacêutica, o que foi considerado um alto risco de viés.

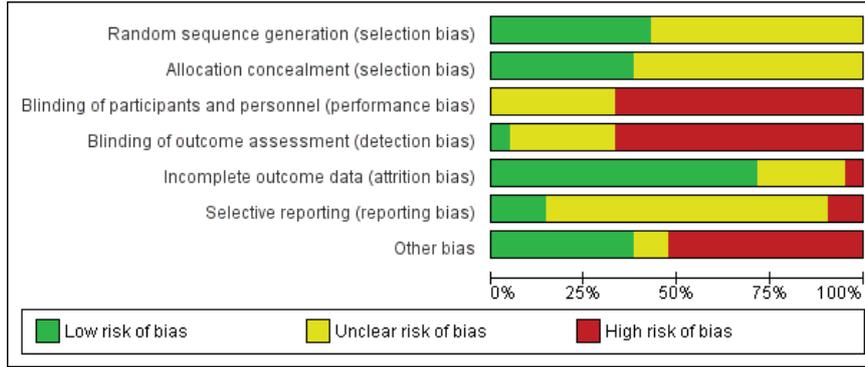
TABELA 3 – ESCORE DE JADAD DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Autor, ano	O estudo foi descrito como randomizado?	O método de randomização foi adequado?	O estudo foi descrito como duplo-cego?	O método de cegamento foi adequado?	Houve descrição sobre perdas?	Escore Total
ANANWORANICH, 2008 ⁸⁷	1	0	0	0	1	2
BAKCHI, 1997 ⁷⁵	1	0	1	0	1	3
COOVADIA, 2015 ⁸⁸	1	1	0	0	1	3
DAHOUROU, 2017 ⁷⁶	1	1	0	0	1	3
ENGLUND, 1997 ⁷⁷	1	0	1	0	0	2
KLINE, 1998 ⁹²	1	0	1	0	1	3
Gibb, (ARROW), 2013 ⁷⁸	1	1	0	0	1	3
MARCHISIO, 1997 ⁷⁹	1	1	0	0	1	3
MULENGA, 2010 (CHAPAS -1) ⁸⁹	1	1	0	0	1	3
MULENGA, 2016 (CHAPAS-3) ⁸⁰	1	1	0	0	1	3
NACHMAN, 2000 ⁸¹	1	0	0	0	1	2
PALUMBO, 2010 ⁸²	1	0	0	0	1	2
PENTA, 1998 ⁸³	1	0	1	0	1	3
PENTA, 2015 ⁸⁴	1	1	0	0	1	3
PENPACT-1, 2011 ⁸⁵	1	1	0	0	1	3

SPECTOR, 1997 ⁹³	1	0	0	0	0	1
STREHLAU, 2017 ⁹⁰	1	1	0	0	1	3
VIOLARI, 2008 ⁹¹	1	0	0	0	1	2
VIOLARI, 2012 ⁸⁶	1	0	0	0	1	2
WIZNIA, 2000 ⁹⁴	1	0	NR	NR	1	2
YOGEV, 2002 ⁹⁵	1	0	NR	NR	1	2

FONTE: A autora, 2020.

FIGURA 7 – GRÁFICO RISCO DE VIÉS GRÁFICO



FONTE: A autora, 2020.

FIGURA 8 – RISCO DE VIÉS POR ESTUDO

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANANWORANICH, 2008	?	?	-	-	+	?	?
BAKCH, 1997	?	?	?	?	+	?	+
COOVADIA, 2015	+	+	-	-	+	?	+
DAHOUROU, 2017	+	+	-	-	+	+	+
ENGLUND, 1997	?	?	?	?	-	-	?
GIBB, 2013 (ARROW)	+	+	-	-	+	?	-
KLINE, 1998	?	?	?	?	+	?	-
MARCHISIO, 1997	+	?	-	-	?	?	-
MULENGA, 2010 (CHAPAS-1)	+	+	-	-	+	+	-
MULENGA, 2015 (CHAPAS-3)	+	+	-	-	+	-	+
NACHMAN, 2000	?	?	-	-	+	+	-
PALUMBO, 2010	?	?	?	?	+	?	-
PENFACT - 1, 2011	+	+	-	-	+	?	+
PENTA, 1998	?	?	?	?	?	?	-
PENTA, 2015	+	+	-	-	+	?	-
SPECTOR, 1997	?	?	-	-	?	?	+
STREHLAU, 2017	+	+	-	-	?	?	+
VIOLARI, 2008	?	?	-	-	+	?	-
VIOLARI, 2012	?	?	-	-	+	?	-
WIZNIA, 2000	?	?	?	?	+	?	-
YOGEV, 2002	?	?	?	?	?	?	+

FONTE: A autora, 2020.

3.3 SEGURANÇA

Quatro crianças de quarenta e três, mudaram algum medicamento do esquema terapêutico em virtude dos eventos adversos, de modo que uma substituiu o AZT por d4T devido anemia e três substituíram a NVP por EFZ devido erupção cutânea. Outros estudos também relataram a substituição terapêutica, sendo as terapias baseadas em AZT e ddl ^{77,79} e em AZT^{78,92}. EA que levaram à modificação no tratamento foram observados em mais nove estudos ^{76-80,84,85,87,92}. Os estudos ^{76,84} possuem em comum o medicamento LPV/r. O total de crianças que apresentou esse desfecho foi 143.

Em oito estudos foi possível observar EA classificados como severos, grau III (grave) e IV (muito grave). O medicamento que foi mais comum entre as pesquisas foi LPV/r. ^{76,87,77-80,85,92}. A hospitalização (n=110) 3,6%, foi observada em estudos que traziam como uma de suas terapias LPV/r, além disso, dois traziam EFZ. ^{76,84,88,91}. Em relação às desordens laboratoriais o maior destaque foi para a neutropenia (n=321), seguida de anemia (n=190) ^{75-77,79-83,86-88,91-94}. A desordem clínica mais comum entre os estudos foi manifestações cutâneas (n=264), como por exemplo erupção cutânea, seguida de desordens gastrointestinais (n=172). (Tabela 4)

De três estudos que tiveram em comum distúrbios hepatobiliares ^{75,77,84}, dois tinham como semelhança a utilização de dois *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTI) ou NRTI + placebo. Distúrbios do sistema nervoso foram observados em comum em dois estudos que tinham a mesma associação ^{75,84,92}.

Distúrbios do sono foram observados em duas pesquisas, que possuíam como terapia NRTI + NRTI e como terceiro medicamento LPV/r ou EFZ. Um dos estudos trouxe como resultado que 29% dos pacientes que tiveram o evento eram do grupo EFZ ^{76,88}.

O estudo de Coovadia 2015, ⁸⁸ apontou que 34% dos participantes da pesquisa tiveram problemas respiratórios, sendo que os dois grupos tinham como terapia NRTI + NRTI + EFZ ou LPV/r. O desfecho febre também se destacou nesse estudo.

Dez estudos^{75,77,78,80,82,83,86,91,92,95} trouxeram o desfecho morte (n=117), sendo que um deles destaca a AIDS como motivo⁸³. Três^{76,87,88} relataram que não houve mortes e no restante esse dado não foi reportado. (Tabela 5).

TABELA 4 – DESORDENS LABORATORIAIS

ESTUDO, ANO	HIPERAMILIA SEMIA (n pacientes)	HIPERBILIRU BINEMIA (n pacientes)	HIPERTRANS AMINASEMIA (n pacientes)	LEUCOPENIA (n pacientes)	NEUTROPENIA (n pacientes)	TROMBOCI TOPENIA (n pacientes)	ANEMIA (n pacientes)
ANANWORAN ICH, 2008 ⁸⁷							
3 (ambos os braços 24 e 19)							
BAKSHI, 1997 ⁷⁵				5 (123)	0 (123)	1 (123)	
				18 (127)	1 (127)	2 (127)	
COOVADIA, 2015 ⁸⁸			30 (150)	6 (150)		1 (150)	
			9 (148)	12 (148)		2 (148)	
DAHOUROU, 2017 ⁷⁶	2 (52)	2 (52)	1 (52)	1 (52)	0 (52)	2 (52)	
	0 (54)	3 (54)	1 (54)	9 (54)	1 (54)	1 (54)	
ENGLUND, 1997 ⁷⁷	30 (276)	10 (276)	18 (276)	74 (276)		26 (276)	
	14 (281)	9 (281)	14 (281)	28 (281)		11 (281)	
	20 (274)	10 (274)	5 (274)	40 (274)		13 (274)	
GIBB, 2013 (ARROW) ⁷⁸							
KLINKE, 1998 ⁹²	2 (105)	2 (105)	5 (105)	2 (105)	7 (105)	4 (105)	2 (105)
	1 (107)	1 (107)	4 (107)	2 (107)	20 (107)	3 (107)	5 (107)

MARCHISIO, 1997 ⁹	1 (27) 1 (26)	6 (27) 6 (26)		4 (27) 4 (26)	10 (27) 11 (26)
MULENGA, 2010 (CHAPAS -1) ⁸⁹				1 (105) 0 (106)	
MULENGA, 2016 (CHAPAS- 3) ^{(f)80}			4 (123) 12 (112) 5 (130)		5 (123) 9 (112) 6 (130)
NACHMAN, 2000 ⁸¹					22 (100) 12 (100)
PALUMBO, 2010 ⁸²		4 (82) 6 (82)	14 (82) 13 (82)		5 (97) 2 (82) 2 (82)
PENTA, 1998 ⁸³	1 (81)	2 (81)	4 (81)		1 (81)
PENTA, 2015 ⁸⁴		3 (81)	4 (81)	1 (81)	3 (81)
PENPACT – 1, 2011 ⁸⁵					
SPECTOR, 1997 ⁹³	7 (86) 9 (84)	6 (86) 2 (84)	14 (86) 7 (84)	6 (86) 5 (84)	20 (86) 27 (84)
STREHLAU, 2017 ⁹⁰					
VIOLARI, 2008 ⁹¹		2 (252)	10 (252)	1 (252)	3 (252)

ENGLUND, 1997 ⁷⁷	8 (276) 8 (281) 8 (274)				17 (intermediári a) (276) 7 (281) 10 (274)
GIBB, 2013 (ARROW) ⁷⁸	8 (397) 30 (404) 25 (405)	15 (397) 41 (404) 31 (405)			20 (397) 14 (404) 20 (405)
KLINE, 1998 ⁸²	2 (105)	25 (III) (105) 33 (107)	4 (105) 4 (107)		9 (105) 6 (107)
MARCHISIO, 1997 ⁷⁹	6 (27) 5 (26)				
MULENGA, 2010 (CHAPAS -1) ⁸⁹				12 (105) 2 (106)	
MULENGA, 2016 (CHAPAS-3) ^{(f)80}	4 (156) 9 (157) 1 (164)	46 (156) 53 (157) 51 (164)			7 (156) 3 (157) 9 (164)
NACHMAN, 2000 ⁸¹		21% (III) (10 (100) 12 (100) 20 (97)	22 (100) 17 (100) 18 (97)	21 (100) 17 (100) 16 (97)
PALUMBO, 2010 ⁸²		5 (82) 5 (82)	4 (82) 3 (82)	1 (82) 2 (82)	1 (82) 1 (82)
PENTA, 1998 ⁸³			3 (81) 3 (81)		3 (AIDS) (81)
PENTA, 2015 ⁸⁴	4 (86) 1 (87)	11 (86) 7 (87)	4 (86) 3 (87)	0 (86) 1 (87)	
PENPACT – 1, 2011 ⁸⁵	17 (geral 131, 132)	8 (131) 7 (132)	5 (131) 1 (132)		
SPECTOR, 1997 ⁹³					
STREHLAU, 2017 ⁹⁰					
VIOLARI, 2008 ⁹¹		16 (252) 4 (125)			10 (252) 20 (125)

VIOLARI, 2012 ⁸⁶	31 (147)			2 (147)	10 (147)
	28 (III) (140)			2 (140)	3 (140)
WIZNIA, 2000 ⁹⁴		4 (41)	5 (41)	11 (41)	10 (41)
		11 (44)	7 (44)	18 (44)	12 (44)
		8 (44)	9 (44)	12 (44)	6 (44)
		9 (52)	8 (52)	8 (52)	5 (52)
		3 (11)	2 (11)	1 (11)	3 (11)
YOGEV, 2002 ⁹⁵					
		2 (48)		13 (48)	2 (48)
					1 (pancreatite)
					(48)

FONTE: O autor, 2020.

3.4 META-ANÁLISE DIRETA

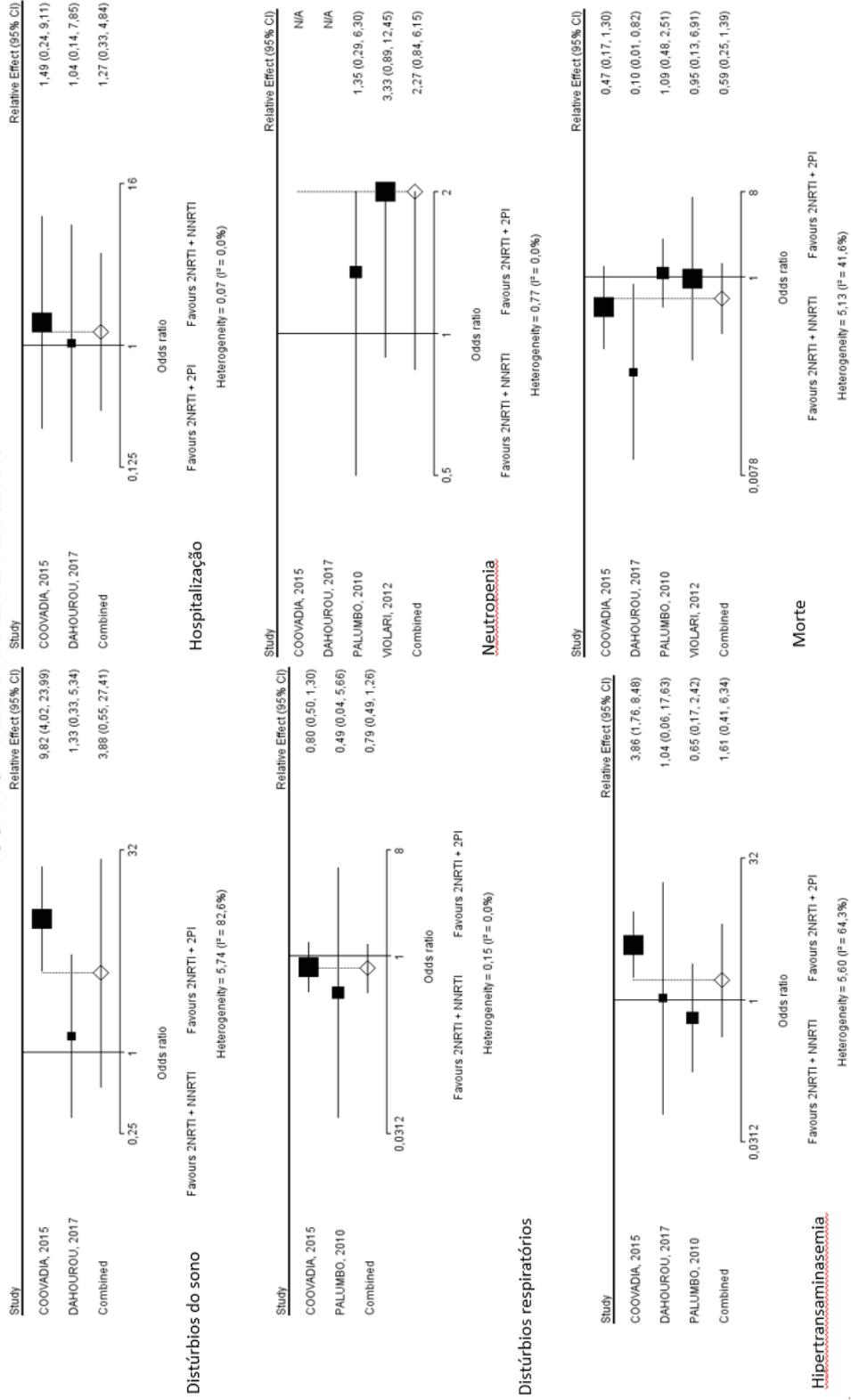
Foram realizadas meta-análises diretas com os estudos ^{75,76,82,86,88} (Apêndice III). Para os desfechos distúrbios do sono ($I^2=82,6\%$), distúrbios respiratórios ($I^2=0,0\%$), hipertransaminasemia ($I^2=64,3\%$), hospitalização ($I^2=0,0\%$), morte ($I^2=41,6\%$) e neutropenia ($I^2=0,0\%$), a comparação realizada foi o grupo intervenção utilizando 2 NRTIs combinados com 1 NNRTI versus grupo controle utilizando 2 NRTIs com 1 PI. Para o desfecho distúrbios hepatobiliares a comparação realizada foi NRTI + placebo versus 2NRTI. Nenhuma comparação foi estatisticamente significativa entre os tratamentos avaliados (Figura 8).

3.5 META-ANÁLISE INDIRETA

Para os desfechos anemia, desordens gastrointestinais, neutropenia, desordens hepáticas, distúrbios respiratórios, EA severos III/IV, EA que levaram a modificação no tratamento, febre e manifestações cutâneas, foram realizadas meta-análises indiretas (Figura 9). Onze estudos foram incluídos nessas análises^{75-78,81,82,85,86,88,94,95}. Nenhuma comparação foi estatisticamente significativa entre os diferentes tratamentos. (Apêndice IV)

Para as meta-análises em rede, por conta da diversidade de doses dos medicamentos utilizados e falta de estudos comparando as mesmas terapias, optou-se pela análise das classes terapêuticas NRTI, *Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTI), *Protease Inhibitors* (PI).

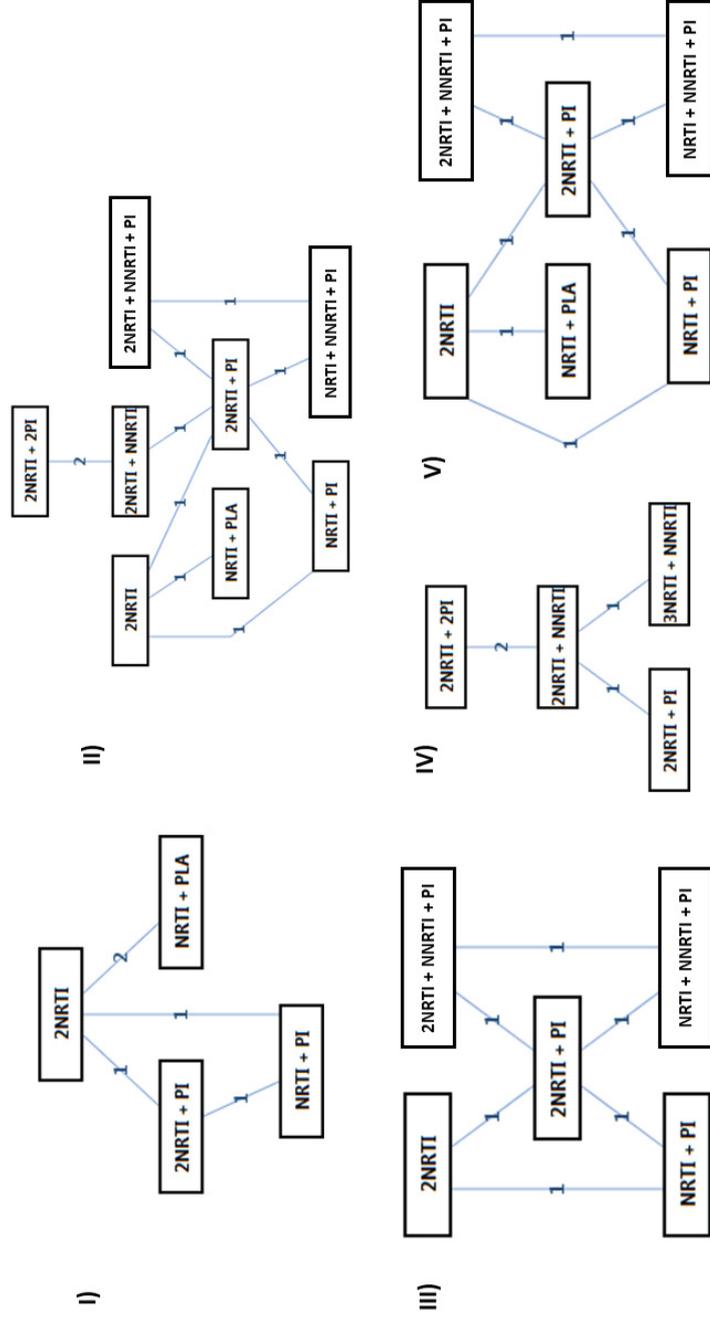
FIGURA 9 – META-ANÁLISES DIRETAS



FONTE: A autora, 2020.

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

FIGURA 10 – REDES DE COMPARAÇÕES INCLUÍDAS NAS ANÁLISES



FONTE: A autora, 2020.

I) Anemia; II) Desordens Gastrointestinais; III) Desordens no fígado; IV) Eventos Adversos severos grau III/IV; V) Febre e Manifestação Cutânea.
 NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.

*Número presente nas linhas representa o número de estudos com a mesma comparação.

3.6 RANK DE PROBABILIDADES

Para os desfechos anemia e eventos adversos grau III e IV, foi possível pela análise do rank de probabilidades observar quais classes terapêuticas associadas têm mais chances de ocasionar esses eventos para os pacientes. (Tabela 6 e 7). Para o desfecho anemia, o uso de apenas um NRTI associado a placebo apresentou maiores chances. Já para EA graves e muito graves (III e IV), o uso de 3 NRTI associados a NNRTI aumentaram a probabilidade de ter os eventos, ou seja, para esse evento em questão eram menos seguros.

TABELA 6 – RANK DE PRABABILIDADE DESFECHO ANEMIA

CLASSES MEDICAMENTOSAS	RANK 1	RANK 2	RANK 3	RANK 4
NRTI + PLA	0,54	0,27	0,13	0,05
2 NRTI	0,32	0,56	0,11	0,01
2NRTI + PI	0,12	0,14	0,62	0,12
NRTI + PI	0,12	0,03	0,14	0,81

FONTE: O autor (2020).

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.
Resultados mais próximos de 1, maior chance de ocorrer o evento.

TABELA 7 – RANK DE PRABABILIDADE DESFECHO EA GRAU III E IV

CLASSES MEDICAMENTOSAS	RANK 1	RANK 2	RANK 3	RANK 4
3NRTI + NNRTI	0,73	0,18	0,05	0,04
2NRTI + PI	0,17	0,32	0,15	0,36
2NRTI + 2PI	0,09	0,36	0,33	0,21
2NRTI + NNRTI	0,01	0,14	0,15	0,39

FONTE: O autor (2020).

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.
Resultados mais próximos de 1, maior chance de ocorrer o evento.

6 DISCUSSÃO

A presente RS, avaliou 21 estudos somando 5.500 indivíduos de 0 a 18 anos, foram avaliados 14 desfechos de segurança, envolvendo eventos laboratoriais e clínicos, com o intuito de entender quão seguros esses medicamentos em conjunto são para as crianças. Por envolver diferentes esquemas terapêuticos os medicamentos foram avaliados de acordo com a sua classe terapêutica. Esse estudo não restringiu nenhuma terapia.

Na presente pesquisa, estudos em que a informação sobre forma de contágio foi relatada a predominância foi pela via vertical, além disso, a maioria dos estudos foi realizada em países africanos. A revisão sistemática de Gourlay e colaboradores 2013 avaliou os motivos para a baixa adesão por parte das mulheres grávidas a medicamentos ARV para a prevenção da transmissão vertical de mãe para filho, incluindo estudos realizados na África subsaariana. Como resultado, os autores verificaram que o pouco conhecimento sobre HIV/TARV/transmissão vertical, baixo nível de escolaridade materna e problemas psicológicos após o diagnóstico da infecção, estigma e medo da divulgação do status para parceiros, familiares ou comunidade foram os principais motivos para a baixa adesão, contribuindo para o aumento dos casos da doença na população pediátrica.⁹⁶

Um estudo de coorte apontou que bebês nascidos de mulheres portadoras do HIV que fizeram uso da profilaxia para evitar a transmissão vertical, apresentaram como evento adverso a anemia neonatal, esta que foi associada ao nascimento prematuro e a exposição ao AZT.⁹⁷ No presente estudo, 50% das crianças com anemia possuíam como parte da TARV o AZT. Nenhuma outra terapia se destacou para este evento. O uso de AZT também foi associado à neutropenia grave em adultos em um estudo retrospectivo.⁹⁸ Na atual pesquisa, 63% dos pacientes que tiveram neutropenia utilizavam como um dos agentes antirretrovirais o AZT.

Em Tsegay e colaboradores, 2017, estudo transversal que avaliou as citopenias em crianças infectadas pelo HIV, chegou-se à conclusão de que a anemia foi o distúrbio mais comum, seguida de neutropenia. Imunossupressão grave e idade mais jovem foram significativamente associadas à anemia. O estudo ainda apontou, para os pacientes que faziam uso da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a presença de erupção cutânea, febre, pneumonia, gastroenterite e diarreia.⁴³ Nas meta-análises realizadas, a incidência da anemia ou da neutropenia não foi estatisticamente significativa para nenhum dos grupos avaliados, fato este que pode ter ocorrido pela diversidade de terapias utilizadas entre os estudos, dificultando a comparação entre terapias isoladas, ou pelo perfil de segurança ser semelhante entre as terapias.

A meta-análise de Adetokunboh e colaboradores, 2015, comparou a eficácia e a segurança dos NRTIs em crianças e adolescentes. A evidência

gerada demonstrou pouca ou nenhuma diferença entre os tratamentos para o desfecho segurança, corroborando os achados do presente estudo, no qual não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre os tratamentos para os desfechos de segurança.⁹⁹

Na revisão sistemática de Mbuagbaw e colaboradores 2016, avaliando a eficácia e a segurança da NVP e do EFZ, observou-se que a NVP estava mais associada à erupção cutânea e o EFZ com as funções mentais.¹⁰⁰ Na presente pesquisa, 28% dos pacientes que apresentaram problemas relacionados a pele, como rash cutâneo, possuíam no esquema terapêutico a NVP. O estudo de Coovadia, 2015,⁸⁸ apontou que 44,7% dos pacientes que tinham como terapia EFZ apresentaram o mesmo problema. Além disso, 81% dos pacientes do total que apresentaram distúrbios do sono tiveram como parte do esquema terapêutico o EFZ. No entanto, nas meta-análises diretas ou indiretas realizadas no presente estudo, não foi possível visualizar diferenças estatisticamente significativas nesses desfechos avaliados.

A limitação desse estudo foi pela falta de padronização no reporte dos estudos e também pela grande variação no esquema terapêutico em crianças, visto a complexidade no tratamento dessa faixa etária.

7. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática é a primeira que não impôs restrições quanto aos medicamentos para o tratamento do HIV em crianças. Apesar de não observar diferenças estatisticamente significativas entre a segurança dos ARV no tratamento do hiv em crianças considerando ECR, a pesquisa realiza um levantamento dos principais eventos encontrados no público em questão. Em relação às implicações práticas, acredita-se que esse material é de suma importância para ser norteador dos clínicos e gestores na escolha do tratamento conforme os eventos elencados. mais seguro.

CAPÍTULO 2

Inibidores de Integrase no tratamento de crianças e adolescentes com HIV/AIDS: Revisão Sistemática de estudos observacionais

Szpak, R.; Salvador B.C.; Lombardi, N. F.; Venson, R; Pontarolo, R; Wiens, A.

Em processo de submissão.

1 INTRODUÇÃO

Pela alta capacidade de mutação do vírus, os portadores do HIV frequentemente sofrem por desenvolver resistência medicamentosa, e com isso passam a não responder de forma satisfatória a terapia padrão. Este desafio é cada vez mais recorrente e afeta adultos e crianças. Na população pediátrica, dados sobre segurança, farmacocinética e eficácia dos novos antirretrovirais muitas vezes são estimados utilizando os dados da população adulta. Atualmente, novos agentes vêm sendo utilizados em crianças que não respondem ou apresentam toxicidade ao regime tradicional, como os inibidores de transferência de fita de integrase (INSTI).¹⁰¹ Esta classe ainda é conhecida por apresentar barreira genética mais alta a resistência em comparação a classes como Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) e Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de nucleosídeos (ITRNN).¹⁰²

Como classe terapêutica mais recente aprovada para o tratamento do HIV, os INSTI têm como mecanismo de ação interromper a atividade antirretroviral por meio do bloqueio da integração entre o DNA proviral do HIV com o material viral das células hospedeiras. Os medicamentos pertencentes a essa classe são: Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG), Cabotegravir (CAB) e Bictegravir (BIC). São considerados de primeira geração RAL e EVG e de segunda geração DTG, CAB e BIC.¹⁰³

Com o tempo, os INSTI, como por exemplo DTG e RAL, passaram a ser utilizados em pediatria, com algumas restrições devido ao custo elevado. O DTG promove menos falhas no tratamento quando usado como primeira opção e robustez como segunda e terceira opção, mas no seu registro não é recomendado para pacientes com menos de seis anos de idade ou peso inferior a 20 kg. Em contrapartida, o RAL pode ser usado desde o nascimento, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).¹⁰⁴

Ainda há pouca evidência em ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e a segurança dos INSTI em crianças.¹⁰⁵ Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança e efetividade dos ISNTI na população

pediátrica portadora do vírus HIV em estudos observacionais, para os quais há mais evidências disponíveis.

2 MÉTODOS

Uma revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁵⁵ e das Diretrizes Brasileiras de Revisão Sistemática e Meta-análise¹⁰⁶. O reporte do estudo foi feito conforme orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁷⁰. O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob número CRD42021239083.

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão foram definidos conforme acrônimo PICOS:

- População: pacientes pediátricos portadores do HIV;
- Intervenção: medicamentos da classe Inibidores de Integrase, em qualquer dose, em qualquer via de administração, isolados ou em associação com outros medicamentos utilizados para HIV/ AIDS;
- Controle: placebo ou qualquer medicamento, em qualquer dose, em qualquer via de administração ou combinação de medicamentos utilizados para HIV/ AIDS;
- *Outcomes* (Desfechos): CD4+, carga viral, eventos adversos gerais, eventos adversos relacionados a terapia, eventos adversos graves e muito graves, resistência medicamentosa, adesão medicamentosa;
- *Study design* (Desenho do estudo): estudos observacionais comparativos.

Estudos publicados em caracteres não romanos foram excluídos.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

Estudos observacionais de coorte envolvendo pacientes pediátricos portadores do HIV foram buscados no PubMed e Scopus. Ainda, foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos incluídos (última atualização em fevereiro de 2022).

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram utilizados descritores relacionados à condição, como “*HIV/AIDS*”, ao tipo de estudo, como “epidemiologic methods”, “cohort studies”, “cohort”, “real world”, “observational”, “registry”, “longitudinal”, “prospective”, “retrospective”, “follow-up”, “case-control”, “case report”, “followup”, “cross sectional studies”, “matched-pair”, às terapias antirretrovirais aprovadas nos Estados Unidos Brasil e Europa, como bictegravir, dolutegravir, elvitegravir e raltegravir, e a crianças, como “paediatrics”, “infant”, “child”, “children”, “Kids”. Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND. A busca completa se encontra no Apêndice IV.

2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO

As etapas de triagem (leitura de título e resumos) e elegibilidade (leitura dos artigos na íntegra) foram realizadas por dois revisores independentes, seguidas de consensos e, em casos de discordâncias, um terceiro revisor foi consultado.

2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

2.2.1 Coleta de dados

Cada revisor, de forma independente, realizou a coleta das informações em planilhas pré-elaboradas no Microsoft Excel, seguida de consenso com o outro revisor. Em casos de discrepância um terceiro revisor foi consultado.

2.2.2 Lista de dados

Os dados extraídos dos estudos foram: dados relacionados ao estudo (desenho, local, duração), dados relacionados a terapia utilizada (medicamento, dose, forma farmacêutica, frequência), características basais dos participantes do estudo (número, sexo, idade e forma de contágio), dados de efetividade (CD4, carga viral inicial e final, descontinuação por falta de efetividade) e resultados de segurança (descontinuação geral, descontinuação por falta de adesão, descontinuação por eventos adversos relacionados aos INSTI, descontinuação por eventos adversos graves, resistência medicamentosa e morte).

Uma análise qualitativa foi realizada para os desfechos de efetividade (CD4+ e carga viral) e segurança (descontinuação geral, por eventos adversos relacionados aos INSTI, descontinuação por falta adesão, eventos adversos graves relacionados aos INSTI, morte e resistência medicamentosa).

2.2.3 Risco de Viés

Para avaliação do risco de viés a ferramenta utilizada foi *Risk of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I), indicada para estudos não randomizados e estudos observacionais de coorte e caso-controle. A avaliação foi realizada por dois revisores independentes, seguida de consenso.⁵⁹

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS

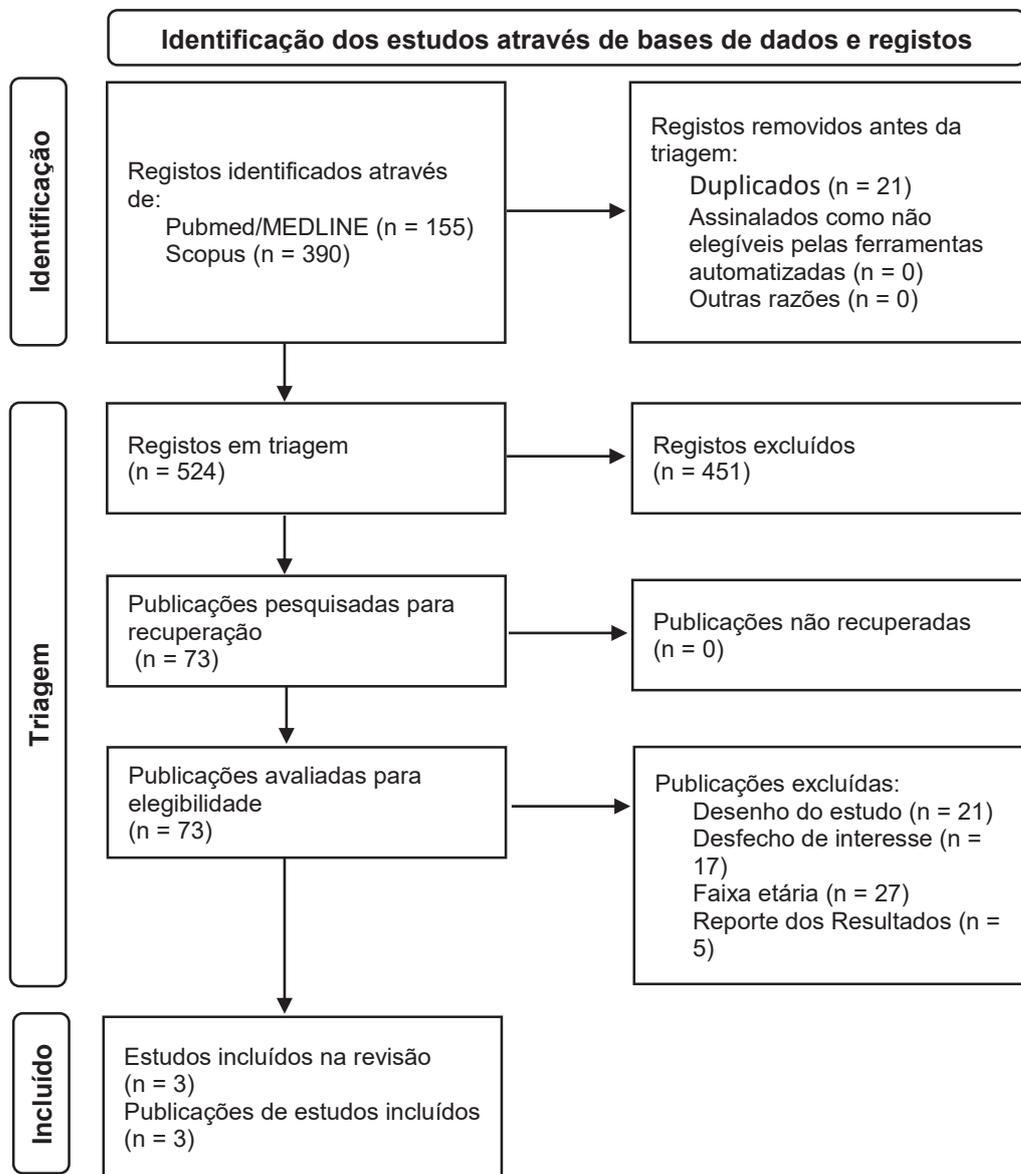
3.1.1 Seleção de estudos

A busca sistemática recuperou 545 artigos (figura 10). Por meio da busca manual nenhum artigo foi encontrado. Após a leitura dos títulos e resumos, 70 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 3 foram incluídos na revisão sistemática.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Na elegibilidade artigos que não traziam a faixa etária pediátrica, com o reporte dos resultados sem especificar crianças, sem os desfechos de interesse

e com o desenho do estudo não correspondente ao PICOS, foram excluídos totalizando 67 artigos. (Apêndice VI).

FIGURA 11 – FLUXOGRAMA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS



FONTE: A autora, 2021.

3.1.2 Características dos estudos

Os estudos foram localizados em países europeus (n=2)^{107,108} e em países Africanos, Ásia, América Central e do Sul e Caribe (n=1)¹⁰⁹. A variação de

tempo de acompanhamento foi de no mínimo oito meses, com o período máximo de nove anos. As publicações foram de 2012 a 2020 (Tabela 8).

TABELA 8 – DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

AUTOR, ANO	DESENHO DO ESTUDO	LOCAL	DURAÇÃO ESTUDO	TRATAMENTO	DOSE/POSOLOGIA	N	CONTÁGIO
ABO, 2019 ¹⁰⁷	Coorte retrospectiva	Londres	maio 2009 - março 2018	RAL DTG ELV		21 29 6	Vertical
BRIZ, 2012 ¹⁰⁸	Coorte retrospectiva	Espanha	julho 2007 - outubro 2009	RAL + 1 ou 2 NRTI + 1 NNRTI + ou 1 PI *Com ou sem adição de Maraviroc, Enfuvirtida e/ou Etravirina	8 mg/kg em 2 Crianças e 400 mg b.i.d. em 17 adolescentes	19	
PATTEN, 2020 ¹⁰⁹	Coorte retrospectiva	África, Ásia, América central e do Sul, Caribe	janeiro 2017 - agosto 2017	RAL + NRTIs RAL + PI + NRTIs RAL + NNRTI + NRTIs RAL + PI + NNRTI (+ NRTIs) RAL + other drug classes		5 42 1 10 4	

FONTE: A autora, 2021.

RAL: Raltegravir; DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; NRTI: Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa; NNRTI: Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; PI: Inibidor de Protease.

Nos estudos, participantes de 0 a 18 anos foram incluídos, totalizando 137 crianças (74 meninas e 63 meninos), conforme reportado na Tabela 9. As medidas de efetividade utilizadas foram: TCD4+ em contagem e porcentagem e a carga viral (CV). Nos esquemas terapêuticos, os INSTI utilizados foram DTG, EVG e RAL.

TABELA 9 – DADOS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

ESTUDO	IDADE (Anos) Mediana (IIR)	SEXO Feminino (%)	CD4 (%) Mediana (IIR)	TCD4 (células/mm ³) Mediana (IIR)	CARGA VIRAL (Inicial)	RESISTÊNCIA	INDICAÇÃO DO USO DE INSTI
ABO, 2019 ¹⁰⁷	15 (13.5–16.4)	28 (50)		667 (436–899)	3932 (1185–48259) cópias/MI mediana (IIR)		Falha viral (15; 5; 2) Toxicidade (3; 6; 2) Simplificação (-; 15;2)

					24 crianças tiveram CV detectável em linha base		Interações medicamentosas (2;1;-) Virgem de Tratamento (-;2;-)
BRIZ, 2012 ¹⁰⁸	16.0 (15.0 – 18.0)	9 (47.4)	18.2 (16.0 – 26.5)	329 (175– 452)	10000 (4300 – 83000) cópias/ mL, median (IIR)	5 (0 –5) DRM (NRTI) 2 (0 –1) DRM (NNRTI) 3 (0 –5) DRM (PI)	Pacientes recebendo HAART, que não responderam a terapia com RNA em níveis indetectáveis. Multiresistentes
PATTEN, 2020 ¹⁰⁹	14.3 (11.2 - 15.8)	37 (59.7%)	15 (5.1 to 22.2) n= 44	276 (68 to 494) n= 50	4.7 (3.7 to 5.2) log10 n = 46 (median a e IIR)	38 (PI); 39 (NRTI) e (NNRTI) , 2 INSTI *	<18 anos e >90 dias em uso de RAL

FONTE: A autora, 2021.

NRTI: Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa; NNRTI: Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; PI: Inibidor de Protease; INSTI: Inibidores de transferência de fita de integrase; IQR: Intervalo Interquartil; CV: Carga viral; DRM: Mutação de resistência a drogas; HAART: Terapia Antirretroviral de Alto Impacto; RNA: Ácido Ribonucleico.

*Dois pacientes resistes as INSTI eram suscetíveis a todas as drogas da classe.

Em Abo 2019¹⁰⁷, a indicação para o uso da classe INSTI apresentou dois motivos recorrentes, falha virológica, ou seja, os pacientes não conseguiam manter-se indetectáveis, e simplificação do esquema terapêutico. Já nos estudos subsequentes, os participantes do estudo apresentavam perfis de resistência para as terapias utilizadas anteriormente.

3.1.3 Resultados de estudos individuais

Em relação à efetividade relatada nos estudos, em Abo 2019¹⁰⁷ 24 participantes apresentaram CV detectável na linha base do estudo, dos quais 83% alcançaram a supressão viral em 26 dias de tratamento (Tabela 10). O estudo avaliou a inserção de RAL, DTG e ELV como parte do esquema terapêutico. Dois participantes não haviam recebido tratamento prévio com antirretrovirais e tinham como carga viral 1145 e 1307 cópias/ml. O esquema

adotado para estes indivíduos foi DTG + ABC + 3TC e ambos chegaram na supressão viral (SV) em 4 semanas.

TABELA 10 – DADOS DE EFETIVIDADE DO TRATAMENTO REALIZADO

AUTOR, ANO	CD4% (FINAL)	TCD4 CONTAGEM (FINAL)	CARGA VIRAL (CV) (FINAL)	TEMPO DE USO (INSTI)
ABO, 2019 ¹⁰⁷			20/24 (83%) Alcançaram supressão viral em 26 dias (IQR 19,9 – 34,5) *	
BRIZ, 2012 ¹⁰⁸	27,3 (22,7–33,5) mediana (IQR)	636 (358 - 879) células/uL, mediana (IQR)	(HIV-1 RNA <400 cópias/mL) n=17 (89,5%) (HIV-1 RNA <50 cópias/mL) n=13 (68,4% <i>n</i>)	
PATTEN, 2020 ¹⁰⁹		517,5 (288 - 810) células/ μ L N= 54 após 1 ano.	CV <400 37 (70%) n= 53 CV <1000 40 (75%) n=53	2 anos (IQR 0,8 – 3,0)

FONTE: A autora, 2021.

INSTI: Inibidores de transferência de fita de integrase; IQR: Intervalo Interquartil; CV: Carga viral. *2 irmãos ingênuos ao tratamento, CV 1145/1307 cópias/mL, CD4>500 cél/uL, com DTG + ABC + 3TC → supressão viral em 4 semanas. 4 crianças não atingiram SV, 3 por falta de adesão e 1 interrompeu RAL antes da supressão por receio de toxicidade. Em 8 crianças com falha viral com INSTI-ART, ocorreu por baixa adesão.

Dos 56 participantes do estudo Abo 2019¹⁰⁷, quatro crianças não atingiram SV, três por falta de adesão e uma interrompeu RAL antes da supressão por receio de toxicidade. Oito crianças tiveram falha terapêutica no esquema utilizado por falta de adesão medicamentosa, das quais sete não tinham gene de resistência e uma apresentou o perfil de resistência baixo para os medicamentos ELV e RAL. (Tabela 11).

Em Briz 2012¹⁰⁸, foi observado um aumento de 67% no valor de CD4+ % e 52% na contagem de TCD4+. O estudo avaliou a inserção do RAL na terapia utilizada em crianças multirresistentes. Ao final do estudo, realizado com 19 participantes, 13 chegaram a SV, ou seja, carga viral indetectável (RNA <50 cópias/mL). Nenhuma mutação de resistência foi observada ao RAL até o final do estudo. Em relação à segurança, um participante descontinuou o tratamento

por falta de adesão, e 57,9% dos participantes tiveram uma boa adesão, que variou de 91 a 99%.

Já no estudo de Patten 2020¹⁰⁹, a terapia em questão era o RAL associado a outros ARV. Houve um aumento de 53% no valor de contagem de CD4, e em relação a carga viral, 70% dos participantes chegaram a <400 cópias/mL e 13 chegaram a <50 cópias/ml, ou seja, estavam indetectáveis. Em relação a segurança, 21 participantes interromperam o RAL, dos quais 15 tinham motivos registrados, sendo falta de disponibilidade do medicamento, falha do tratamento ou por efeitos colaterais, toxicidade específica do medicamento ou pela decisão de trocar para uma terapia mais efetiva. (Tabela 11).

TABELA 11– RESULTADOS DE SEGURANÇA

AUTOR, ANO	N	DESCONT. GERAL	DESCONT. FALTA DE EFICÁCIA	DESCONT. EA GERAIS	DESCONT. EA INI	DESCONT. FALTA DE ADEÇÃO	EVENTOS ADVERSOS INSTI	EVENTOS ADVERSOS GRAVES INSTI	MORTE	RESISTÊNCIA
ABO, 2019 ¹⁰⁷	21	16	0	3	0	3	1	1		1 E157Q
	29	9	1	5	4	2	5	0		mutação
	6	1	1	0	0	0	0	0		accessória com potencial baixo de resistência a EVG e RAL.
BRIZ, 2012 ¹⁰⁸	19	3 (2 regime simplificado)				1				Nenhuma
						Completa (100%)				mutação de resistência ao RAL foi observada até o final do acompanhamento.
						2 (10.5) Boa (91–99%)				
						11 (57.9) Moderada (70 –90%)				
						2 (10.5) Pobre (<70%)				
						4 (21.1)				
PATTE N, 2020 ¹⁰⁹	5	27 (6 perderam o acompanhamento; 21 interromperam RAL)	4		3				1	

FONTE: A autora, 2021

INSTI: Inibidores de transferência de fita de integrase; EVG: Elvitegravir; RAL: Raltegravir

3.2 RISCO DE VIÉS

Como risco de viés geral, os três estudos foram classificados como risco sério, isso porque a ferramenta ROBINS-I permite que a avaliação seja feita de maneira gradativa, ou seja, o viés mais alto é o predominante. Para as avaliações de classificação da intervenção, desvios das intervenções, dados ausentes e seleção e reporte dos resultados o risco foi baixo, para medição dos resultados o risco foi moderado e para fatores de confusão e seleção dos participantes o risco foi sério. (Tabela 12).

TABELA 12 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Autor, ano	Confusão	Seleção dos Participantes	Classificação da Intervenção	Desvios das Intervenções pretendidas	Dados Ausentes	Medição de Resultados	Seleção de Resultados relatados	Geral
ABO, 2019	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Sério
BRIZ, 2012	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Sério
PATTEN, 2020	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Sério

FONTE: A autora, 2021.

4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática foi a primeira revisão que envolveu exclusivamente estudos que avaliam a efetividade e a segurança de INSTI em crianças. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados envolvendo crianças HIV-positivas utilizando INSTI¹⁰⁵, esta revisão sistemática incluiu estudos observacionais de coorte. Estudos que incluem crianças envolvem principalmente adolescentes e adultos jovens e, em muitos casos, os dados básicos não são categorizados por idade, com os resultados gerais apresentados para toda a população.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Por essa razão, não se sabe a eficácia e a segurança a longo prazo dessa classe de medicamentos na população pediátrica em específico.

No presente estudo, as populações incluídas foram crianças que iniciaram o INSTI principalmente devido à resistência medicamentosa ou à falha virológica da terapia padrão. Não foi detectado caso de resistência ao INSTI nos estudos. Uma revisão sistemática publicada em 2013 detectou uma baixa barreira genética para o desenvolvimento da resistência a medicamentos para RAL e EVG, mas não para DTG, no entanto, este estudo excluiu pacientes menores de 16 anos de idade.¹¹⁰

Embora um alto percentual de participantes tenha alcançado SV após a introdução do INSTI, os estudos destacaram a falta de adesão à terapia. Como as crianças têm menos autonomia em relação ao tratamento e à tomada de decisões, muitas vezes são necessárias ações para viabilizar a gestão e o acesso à terapia. Shubber e colaboradores discutem as barreiras à terapia antirretroviral, no entanto, essas barreiras foram relatadas principalmente pelos cuidadores e podem não refletir as reais barreiras enfrentadas pelas crianças.

111

Uma meta-análise¹¹² da eficácia e resistência do INSTI em adultos infectados pelo HIV-1 (com idade igual ou superior a 18 anos) e virgens de tratamento com INSTI mostrou que RAL, DTG, EVG e BIC foram considerados altamente eficazes no manejo do estado do HIV nesses pacientes. A conclusão do artigo apoia o uso desses INSTI como base para opções iniciais de tratamento, terapia de resgate ou tratamento alternativo. O estudo aponta, no entanto, para a alta prevalência de resistência a medicamentos em pacientes

com falha virológica do RAL e EVG, o que indica resistência ao INSTI. Esse fator desempenha um papel importante no manejo da terapia. Os medicamentos BIC e DTG apresentam maiores barreiras genéticas à resistência, e compreender os mecanismos por trás desse perfil de resistência é importante no desenvolvimento de medicamentos. No presente estudo, não foi encontrada causalidade para resistência em crianças resistentes ao INSTI, porém, grande parte da população estudada também apresentou resistência a outras classes como ITRN, ITRNN e IP. Um dos estudos incluídos mostrou que duas crianças apresentaram resistência ao INSTI no início, porém, responderam bem aos mesmos medicamentos mais tarde.

Outra revisão sistemática com meta-análise¹¹³, realizada em pacientes com 18 anos ou mais, revelou menor taxa de resistência de DTG e EVG em comparação ao RAL. EFZ, um medicamento ITRNN, apresentou maior taxa de resistência do que os três medicamentos, o que é apoiado por outros estudos que mostram que as taxas de resistência aos INSTIs são geralmente menores. No presente artigo, o INSTI como alternativa terapêutica em crianças é apoiado pelo fato de que os medicamentos utilizados anteriormente a ele apresentaram resistência viral.

Diferentes agentes antirretrovirais foram avaliados em pacientes virgens de tratamento em uma meta-análise em rede, que mostrou que os INSTIs são superiores na eficácia como tratamento de primeira linha nesses pacientes, estando o DTG entre os mais eficazes¹¹⁴. Um dos estudos incluídos na presente revisão sistemática¹⁰⁷ apresentou que irmãos alcançaram a supressão viral após 4 semanas de tratamento com DTG em combinação com ABC e 3TC.

O risco geral de viés para esses estudos foi classificado como "grave", pois os estudos observacionais incluídos adotaram critérios diferentes para a seleção dos participantes e diferentes tempos de início do tratamento, o que pode ser importante para os efeitos das intervenções.

A falta de estudos com desenho consistente e relato de resultados limitou a pesquisa. Mais estudos comparativos bem desenhados envolvendo tratamentos de HIV na pediatria são necessários para estabelecer uma conclusão mais robusta sobre a efetividade e a segurança a longo prazo dos INSTIs.

5 CONCLUSÃO

Embora apenas três estudos tenham sido incluídos nesta revisão sistemática, pelas limitações citadas, todos apresentaram resultados de efetividade e segurança favoráveis para INSTI em crianças, ou seja, foram benéficos para a manutenção da vida dessa população.

CAPÍTULO 3

Avaliação da segurança, resistência e efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento do HIV em crianças – Estudo Observacional Retrospectivo em Hospital Universitário

Szpak, R.; Mendes, A. E. M; Rossoni, A. M. O; Tahan, T. T; Wiens, A. Em processo de escrita.

1 INTRODUÇÃO

Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam o uso da Terapia Antirretroviral (TARV) logo após o diagnóstico do HIV, independentemente da contagem de CD4, de modo que o tratamento da infecção se inicia em estágios cada vez mais precoces da vida. ⁵

A população pediátrica portadora do HIV está muito suscetível a eventos relacionados a falha terapêutica, principalmente quando suas progenitoras estão descompensadas em relação a carga viral. A falha terapêutica está associada a fatores como, baixa adesão ao tratamento, potência virológica insuficiente, ou seja, não atingir supressão viral, fatores farmacológicos que podem estar relacionados a baixa disponibilidade de formas farmacêuticas pediátricas e a resistência viral. ³¹

Em crianças a infecção pelo HIV pode progredir mais rapidamente para a AIDS, com isso, a sobrevivência e a expectativa de vida nessa faixa etária dependem do diagnóstico precoce e do início rápido do tratamento com TARV, com a supressão da carga viral. Esse grupo ainda possui o risco de mortalidade 30 vezes maior do que a população pediátrica em geral, podendo atingir mortalidade de 87% após o diagnóstico sem o uso de TARV. ²¹

O uso da Terapia Antirretroviral de Alto Impacto (HAART) em crianças diminui os riscos relacionados a mortalidade e morbidade ligada ao HIV, porém, os níveis de adesão a terapia medicamentosa devem ser >95% para evitar o risco de rebote virológico, bem como o surgimento de cepas resistentes. Alguns fatores estão relacionados a dificuldade desse grupo aderir ao tratamento, desde esquemas complexos de antirretrovirais, reações adversas, poucas formas farmacêuticas pediátricas disponíveis, duração do tratamento que se estende ao longo da vida e ainda a dependência de um responsável para administrar os medicamentos.

A resistência é uma consequência de mutações no genoma viral. O Ministério da Saúde fornece teste de resistência para crianças no começo do uso de HAART ou que tiveram reprovação do regime utilizado anteriormente. A diversidade viral do HIV ainda é pouco conhecida nesse grupo. ²⁵ Com o intuito de conhecer o perfil dos pacientes pediátricos atendidos em um ambulatório de

infectologia para o tratamento do HIV, o objetivo desse trabalho foi descrever o perfil de pacientes bem como o histórico farmacoterapêutico de portadores do HIV atendidos em um hospital universitário.

Estudos de vida real são de grande importância para a prática clínica, visto que os participantes não são controlados e são expostos a vida cotidiana. Além do mais, na população pediátrica os estudos são escassos, visto a complexidade nessa faixa etária de modo que estudos direcionados a esse público são de grande valia.

2 MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte retrospectivo e descritivo, com pacientes atendidos e acompanhados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) de 2018 a 2020, pois a partir de 2018 foi elaborada uma lista interna contendo todos os nomes dos pacientes atendidos no ambulatório, sendo possível a seleção.

Para a execução do trabalho em questão houve aprovação do comitê de ética (CEP) do CHC-UFPR sob o parecer 4.685.738. (Anexo 1).

2.2 LOCAL DO ESTUDO

Pacientes atendidos de 2018 a 2020 no ambulatório de Infectologia Pediátrica do CHC-UFPR, localizado em Curitiba no estado do Paraná, foram elencados.

A coleta de dados retrospectiva foi realizada com informações desses pacientes, cuja unidade dispensadora de medicamentos (UDM) era o próprio Hospital de Clínicas CHC-UFPR, a partir de 2011.

2.3 PARTICIPANTES

Foram incluídos pacientes em tratamento contra o HIV de 0 a 14 anos (visto que os pacientes podem ser acompanhados até os 14 anos na pediatria sendo depois encaminhados para tratamento adulto), a partir do protocolo da instituição.

A seleção desses participantes foi realizada a partir de relatórios gerenciais do próprio hospital, disponibilizados para a pesquisa.

2.4 VARIÁVEIS

As informações foram coletadas a partir do sistema Laudo Aids, cujo objetivo é o de facilitar o manejo em relação aos pacientes que fazem acompanhamento contra o vírus causador da AIDS, com informações epidemiológicas (idade, sexo, cidade de origem) exames de controle do HIV (TCD4+ e carga viral) e a dispensação dos medicamentos antirretrovirais (medicamento, dose, forma farmacêutica), por fim, os motivos e justificativas para a troca dos medicamentos. Para o histórico farmacoterapêutico, foram consideradas as primeiras datas de registro no site, que eram do ano de 2011.

2.4 VIÉS

Pacientes que deixaram de buscar os medicamentos no hospital e voltaram após um período de tempo ou ainda que tiveram mudanças nos nomes por conta de processos de adoção, foram contabilizados somente no momento em que eram acompanhados pela instituição.

Medicamentos que por falta fossem trocados por um curto período de tempo, foram coletado e analisados.

2.4 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

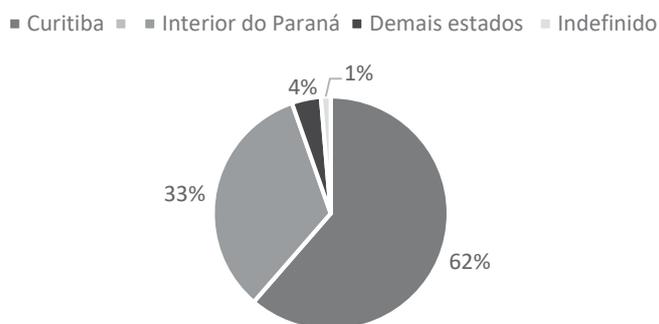
A análise estatística descritiva foi baseada na distribuição dos dados. Variáveis contínuas (quantitativas) foram sumarizadas por meio de média e desvio-padrão (DP) no caso de variáveis com distribuição normal, ou como mediana, mínimo/máximo em casos de variáveis com distribuição não normal.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS

Um total de 75 crianças foi elegível para inclusão no estudo, de modo que todas em algum momento da vida foram acompanhadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do CHC-UFPR. Em relação ao sexo, 51% eram meninas e 49% meninos, com média de idade de 12,7 anos (Tabela 13). A localidade de nascimento teve seu maior número no estado do Paraná, sendo 62% em Curitiba e 33% no interior do estado. (Figura 11)

FIGURA 12 – LOCAL DE NASCIMENTO



FONTE: A autora, 2022.

3.2 HISTÓRICO FARMACOTERAPÊUTICO

Em relação ao esquema terapêutico, por conta do grande número de trocas, foram elencados os ARV mais utilizados. Todas as formulações eram orais e as formas farmacêuticas variaram de xarope, suspensão, pó para suspensão, cápsula, comprimido, comprimido (3x1) e comprimido (2x1). Para cada troca de medicamento, dose ou forma farmacêutica de medicamentos, o prescritor deve apresentar motivo/justificativa para essa mudança.

Para a estabilização do quadro dos pacientes com diminuição da carga viral até chegar a indetectável, os pacientes pediátricos portadores do vírus HIV,

na grande maioria dos casos, precisam de mudanças na terapia, de modo que nesse estudo cada paciente trocou de terapia em média 4,6 vezes, incluindo mudança do medicamento em si, forma farmacêutica ou dose, ao longo do acompanhamento.

O esquema terapêutico para idades até cinco anos mais utilizado foi Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) (10mg/mL, 10mg/mL e 80+20mg/mL, respectivamente). A média de idade das crianças que iniciaram o tratamento com esse esquema de 3,58 anos, e para essa terapia os motivos/justificativas para sua utilização foram: dificuldade de deglutição (5), melhorar a adesão (1) e reações adversas relacionadas ao esquema anterior, sendo dois à Nevirapina (NVP), e um ao Efavirenz (EFZ). Seis pacientes tiveram falha virológica com o esquema anterior.

O segundo esquema mais utilizado foi AZT + 3TC + EFZ (10mg/mL, 10mg/mL e 30mg/mL, respectivamente), com média de idade de 4,24 anos. Dificuldade de deglutição (5) e melhorar a adesão (2) foram os motivos/justificativas para utilizar essa terapia.

Por último, o esquema incluindo AZT + 3TC + NVP (10mg/mL, 10mg/mL e 10mg/mL, respectivamente) foi utilizado por crianças com média de idade de 4,11 anos, com o intuito de melhorar a adesão (2). Além disso, três pacientes tiveram eventos adversos relacionados ao uso de LPV/r e EFZ.

Após os 5 anos de idade e conforme o peso e capacidade em deglutir, o paciente passava para formas farmacêuticas sólidas, como AZT + 3TC + LPV/r (100mg, 150mg e 100mg/25mg, respectivamente). Para essa terapia a média da idade foi de 5,77 anos, e como motivos/justificativas para sua utilização estão: mudança de forma líquida para sólida (7), melhorar a adesão (1), intolerância ao RTV solução (1), falta de medicamento (3).

Como segundo esquema, observou-se AZT + 3TC + EFZ (100mg, 150mg e 200mg, respectivamente). A média de idade para a sua utilização foi de 5,94 anos, e os motivos/justificativas para trocas eram referentes a troca da forma farmacêutica (líquida para sólida) (7), melhorar a adesão (1), falta do medicamento (1) e falha virológica (1).

Após os 8 anos de idade e o surgimento das terapias 3x1 e 2x1, os esquemas terapêuticos passaram a ser Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) + 3TC + EFZ (300mg, 300mg e 600mg, respectivamente). A média de idade para

o início da terapia foi de 8,07 anos, e como motivos/justificativas para a mudança para essa terapia foram elencados: melhorar a adesão (7) e simplificar o esquema terapêutico (11).

O segundo esquema utilizado pelas crianças foi TDF + 3TC (no mesmo comprimido) + Dolutegravir (DTG) (300/300mg + 50mg, respectivamente). A média de idade para o início da terapia foi de 8,07 anos idade para o início da terapia foi 8,33 anos, adequação do esquema conforme peso e idade (10), melhorar a adesão (2), terapia considerada mais efetiva (2), reações adversas relacionadas ao EFZ, Atazanavir (ATV) ou não especificadas para um medicamento em questão (5), foram os motivos/justificativas para sua utilização.

Como terceiro esquema, foi utilizado ATV + (TDF/3TC) + RTV (300mg + 300/300mg + 100mg, respectivamente). A média de idade para utilização foi de 7,66 anos, e melhorar a adesão (3), intolerância ao EFZ (1), reações adversas relacionadas ao EFZ (3) e simplificação do esquema terapêutico (4) estavam entre as principais razões para iniciar essa terapia.

Por último, utilizou-se ATV + (TDF/3TC) + RTV (200mg + 300/300mg + 100mg, respectivamente). A média de idade foi de 7,31 anos e como motivos/justificativas foram relatados adequação do esquema conforme idade e peso (3), falha virológica (1), melhorar a adesão (2), reação adversa ao EFZ (2) e ao LPV (1) e coinfeção com hepatite B (1) (Tabela 14).

TABELA 13 – HISTÓRICO FARMCOTERAPÊUTICO

N (%)	TARV	Ano (%)	Idade em anos (média ± DP)	Dose	Forma Farmacêutica	TCD4 + Células/uI (média ± DP)	CD4 + (%) (média ± DP)	Motivo/Justificativa da mudança? (n)
28	AZT + 3TC + LPV/r	2011 (12)	3,58 ± 2,74	10mg/mL	Xarope/Solução + Solução	1619,57 ± 921,73	27,35 ± 9,02	Forma farmacêutica (Dificuldade de deglutição) (5) Melhorar adesão (1) Reação adversa ^{a;b} (3) Falta de medicamento (2) Falta de eficácia (falha virológica) esquema anterior (6) Não informado (16)
		2012 (1)						
		2013 (3)						
		2014 (2)						
		2015 (4)						
		2016 (1)						
		2017 (1)						
		2018 (3)						
		2019 (5)						
		2020 (1)						
21	AZT + 3TC + EFZ	2011 (3)	4,24 ± 2,73	10mg/mL	Xarope/Solução + Solução	1114,78 ± 751,53	25,14 ± 10,36	Forma farmacêutica (Dificuldade de deglutição) (5) Melhorar adesão (2) Não informado (13)
		2012 (1)						
		2013 (4)						
		2014 (7)						
		2015 (4)						
		2016 (3)						
		2017 (1)						
		2018 (1)						
		2019 (1)						
		2020 (0)						
12	AZT + 3TC + NVP	2011 (3)	4,11 ± DP 3,0	10mg/mL	Xarope/Solução + suspensão	1591,17 ± 710	28,77 ± 5,7	Melhorar adesão (2) Reação adversa (3) ^{d,e} Falta de medicamento Não informado (6)
		2012 (2)						
		2013 (1)						
		2014 (1)						
		2015 (1)						
		2016 (2)						
		2017 (0)						
		2018 (0)						
		2019 (2)						

18	ATV + (TDF+3TC) + RTV	2015 (2) 2016 (5) 2017 (6) 2018 (3) 2019 (2)	7,66 ± 4,11	300mg + (300/300 mg) + 100mg	Cápsula + comprimido (2x1) + comprimido	967,5 ± 293,03	33,39 ± 8,04	Melhorar adesão (3) Reação adversa (4) ^{b,f} Simplificação Esquema Terapêutico (4) Não informado (2)
12	ATV + (TDF+3TC) + RTV	2017 (3) 2018 (6) 2019 (4)	7,31 ± 4,08	200mg + (300/300 mg) + 100mg	Cápsula + comprimido (2x1) + comprimido	862,64 ± 300,55	31,69 ± 7,33	Adequação do esquema conforme idade e peso (3) Falta de eficácia (falha virológica) esquema anterior (1) Melhorar adesão (2) Reação adversa (2) ^{f,i} Coinfecção HBV (1)

FONTE: A autora, 2022.

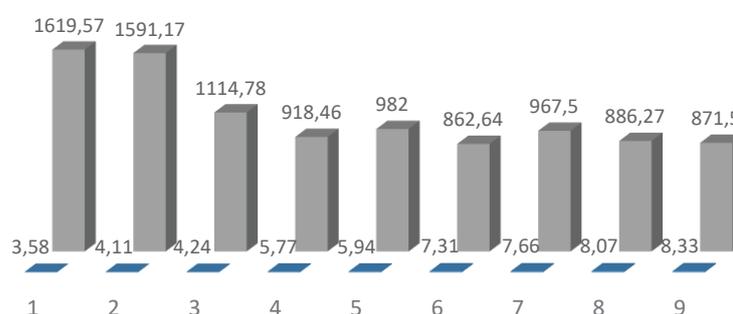
DP: Desvio padrão; TARV: Terapia Antirretroviral; HBV: Hepatite B.

^a Reação(ões) Adversa(s) a(os) ARV (NVP) (2); ^b Intolerância ao EFZ (2); ^c Intolerância ao RTV solução; ^d Reação(ões) Adversa(s)/Intolerância a(os) ARV (LPV - RTV) (2); ^e Reação(ões) Adversa(s) a(os) ARV (LPV e EFZ); ^f Reação(ões) Adversa(s) a(os) ARV (EFZ) (4); ^g Reação(ões) Adversa(s) a(os) ARV (ATV) (2); ^h Reação(ões) Adversa(s) a(os) ARV (2) ⁱ Reação(ões) Adversa(s) a(os) ARV (LPV) (1)

3.3 EFETIVIDADE DO USO DE ARV EM CRIANÇAS

A contagem das células TCD4+ variou de 1619,57 a 862,64 células/ul e de 34,49% a 25,14%. Observou-se uma diminuição conforme o avanço da idade. (FIGURA 12).

FIGURA 12 – IDADE x TCD4+



Fonte: A autora, 2022.

Em relação à CV, em 38 crianças o resultado foi considerado não detectado em algum momento do tratamento, 27 chegaram a CV abaixo do limite mínimo e quatro a CV <50 cópias/ml.

Em todos os casos em que a criança teve falha virológica, dificuldade de administração e adesão, o esquema terapêutico foi alterado e adequado conforme a disponibilidade do medicamento. Foi observado que pacientes em terapia com medicamentos 3x1 e 2x1, tiveram mais adesão e como consequência ficavam com o quadro mais estável (Tabela 14).

3 DISCUSSÃO

Apesar de ser uma faixa etária desafiadora devido ao número de mudanças na terapia, foi possível realizar uma análise descritiva das terapias mais utilizadas, motivos/justificativas incluindo reações adversas e tolerância a medicamentos, bem como a carga viral e a contagem de células TCD4+ das

crianças no período em questão que faziam o acompanhamento no tratamento do HIV. Ressalta-se a importância desse estudo, visto a defasagem de dados de vida real para essa população.

Uma meta-análise realizada com estudos observacionais para estimar a prevalência combinada da prevenção da falha do tratamento e fatores associados entre crianças HIV-positivas na Etiópia, conduzida em 2021, mostrou entre seus resultados que a baixa adesão e contagem de células TCD4+ aumentaram a chance de falha ao tratamento. Crianças do sexo masculino e com idade menor que três anos, quando comparadas a crianças de cinco e 15 anos, também tinham essa chance aumentada¹¹⁶.

No presente estudo foi observada a busca para melhorar a adesão como justificativa na mudança da terapia. Ao longo da coleta de dados foi observado que pacientes com menor idade precisavam de mais ajustes em relação à forma farmacêutica e à dose, e também eram pacientes que normalmente demoravam mais até chegar a supressão viral quando comparados a pacientes com idade superior a 11 anos, em que passou a ser inserido o DTG. A partir do ano 2021, o DTG passou a fazer parte do esquema preferencial em crianças com idade maior ou igual a seis anos que iniciarão o tratamento ou para substituição, desde que tenha boa adesão e carga indetectável com exame realizado nos últimos seis meses¹¹⁷.

Uma revisão narrativa recente elencou diversos estudos do HIV em pediatria, destacando que a adesão ideal poderia ser atingida pela simplificação do esquema terapêutico.⁴⁷ O estudo ARROW comparou esquemas de ABC+3TC uma vez ao dia versus duas vezes ao dia em crianças de três a 12 anos, obtendo resultados bioequivalentes¹¹⁸. A dose única era preferida, e a versão de uma vez ao dia não foi inferior em relação a supressão virológica, desenvolvimento de resistência, perfil de efeitos colaterais ou desfechos clínicos e imunológicos, quando comparada a duas vezes ao dia¹¹⁹. Outra maneira de simplificação foi citada no estudo BREATHER¹²⁰, que mostrou que a terapia de ciclo curto à base de EFZ (cinco dias com dois dias de pausa), não foi inferior à forma contínua de uso⁴⁷.

Pensando na realidade brasileira, entende-se que esquemas simplificados dessa forma podem não ser efetivos, visto que depende muito mais de quem cuida da criança do que do próprio paciente em si, mas observou-se

que justificativas relacionadas à não adesão passaram a não aparecer de forma recorrente quando o esquema foi simplificado. Além disso os perfis de eventos adversos e intolerância foram observados em relação ao EFZ, LPV/r, RTV, pela limitação do uso do DTG em crianças menores de seis anos. Entende-se que essa faixa etária é de grande limitação terapêutica. Observou-se que apesar de muitas crianças oscilarem em relação a estabilização dos níveis de carga viral, as células TCD4+ permaneceram em bons níveis após o tratamento, e em alguns relatórios de exames não era necessário repetir esses níveis todas as vezes, diferente da CV.

A grande limitação desse estudo, foi em relação ao número das trocas realizadas no esquema antirretroviral, por conta da resistência medicamentosa, falta de efetividade e abandono na terapia, apesar disso, foi possível conhecer o perfil dos pacientes acompanhados na instituição.

4 CONCLUSÃO

Apesar das limitações, os esquemas terapêuticos para o tratamento do HIV, prolongaram a vida dos pacientes. Com o passar dos anos, foi possível observar que a inserção de medicamentos 2x1 e 3x1, facilitou a adesão bem como estabilizou a carga viral dos pacientes. Foi possível observar que os medicamentos foram seguros e eficazes, para a condição em questão, porém ressalta-se a importância no acompanhamento desse quadro, além disso, problemas relacionados a resistência medicamentosa foram sanados.

REFERÊNCIAS

1. ADLER, M. W. ABC of AIDS Development of the epidemic. **BMJ**, v. 322, 2001.
2. PAUL E SAX, B. R. W. **The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents**. Up to date, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?search=hiv&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2>.
3. UNAIDS. Global AIDS Update, 2022<[2022-global-aids-update-summary_en.pdf](#)>.
4. SAÚDE, M. D. **Tratamento para o HIV**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>>.
5. FORTUIN-DE SMIDT, M. et al. First-line antiretroviral drug discontinuations in children. **PLoS One**, v. 12, n. 2, p. e0169762, 2017. ISSN 1932-6203 (Electronic)1932-6203 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192529>>.
6. CHIAPPINI, E. et al. Off-label use of combined antiretroviral therapy, analysis of data collected by the Italian Register for HIV-1 infection in paediatrics in a large cohort of children. **BMC Infect Dis**, v. 22, n. 1, p. 55, Jan 15 2022. ISSN 1471-2334 (Electronic) 1471-2334 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35033018>>.
7. MACÊDO T. S., R., M. J., FIGUEIREDO, M. G. F., JÚNIOR, V. E. S. . Qualidade de vida em crianças portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). **Cadernos Saúde Coletiva** v. 28, n. 2, p. 223-230, 2020.
8. TANCREDI, M. V. Sobrevida de pacientes com HIV/AIDS nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta potência. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo (USP) 2010.
9. FALCINELLI, S. D. et al. New Frontiers in Measuring and Characterizing the HIV Reservoir. **Front Microbiol**, v. 10, p. 2878, 2019. ISSN 1664-

- 302X (Print) 1664-302X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31921056>>.
10. NIGUSIE, T.; ASFAW, D.; BELETE, B. Determinants of change in CD4 count and relationship with survival among children with HIV in Ethiopia. **AIDS Care**, v. 33, n. 9, p. 1237-1241, Sep 2021. ISSN 1360-0451 (Electronic) 0954-0121 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32689807>>.
 11. MELO, M. C. et al. [Incidence and mortality of children and teenagers with AIDS: challenges in the southern region of Brazil]. **Cien Saude Colet**, v. 21, n. 12, p. 3889-3898, Dec 2016. ISSN 1678-4561 (Electronic) 1413-8123 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27925128>>.
 12. FOKAM, J. et al. Viral suppression in adults, adolescents and children receiving antiretroviral therapy in Cameroon: adolescents at high risk of virological failure in the era of "test and treat". **AIDS Res Ther**, v. 16, n. 1, p. 36, Nov 19 2019. ISSN 1742-6405 (Electronic) 1742-6405 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31744517>>.
 13. UNAIDS. Fast-Track: ending the AIDS epidemic by 2030 . Disponível em: <[JC2686_WAD2014report_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf)>.
 14. SAÚDE, M. D. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**, 2019. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>>.
 15. FINCO, G. et al. Sequels and Neuropsychological Impairment in Adolescents with Hiv by Vertical Transmission. **Psicologia, Saúde & Doença**, v. 20, n. 2, p. 424-434, 2019. ISSN 21828407.
 16. AFRANE, A. K. A. et al. HIV virological non-suppression and its associated factors in children on antiretroviral therapy at a major treatment centre in Southern Ghana: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 21, n. 1, p. 731, Aug 2 2021. ISSN 1471-2334 (Electronic) 1471-2334 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34340689>>.
 17. BROJAN, L. E. F. DIAS, F.A. RATTMANN, Y.D. Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Einstein** v. 18:1-7, 2020.

18. SAÚDE, M.D. SOCIAL, M. Protocolo de Terapêutica Antirretroviral. 2017. Disponível em:< https://www.childrenandaids.org/sites/default/files/2018-05/Cape%20Verde_Nat%20Guidelines%20ART_2017%20pr.pdf>.
19. HOLEC, A. D. et al. Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics. **Curr HIV Res**, v. 15, n. 6, p. 411-421, 2017. ISSN 1873-4251 (Electronic) 1570-162X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29165087>>.
20. LIMA, V. D. et al. Long-term effectiveness of initiating non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor- versus ritonavir-boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy: implications for first-line therapy choice in resource-limited settings. **J Int AIDS Soc**, v. 19, n. 1, p. 20978, 2016. ISSN 1758-2652 (Electronic) 1758-2652 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27499064>>.
21. CASTILLO JC, et al. Caracterización epidemiológica y clínica en menores de 13 años que viven con VIH en Colombia. 2018: un estudio de corte transversal. *Infectio* 2020;24(4):212-216
22. KATUSIIME, M. G. et al. HIV-1 Persistence in Children during Suppressive ART. **Viruses**, v. 13, n. 6, Jun 12 2021. ISSN 1999-4915 (Electronic) 1999-4915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34204740>>.
23. BRASIL. NOTA INFORMATIVA Nº 14/2021-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Disponível em: <Nota Informativa Nº 6 - RAL Granulado - Crianças, pré-termo e baixo peso.pdf>.
24. GETANEH, T. et al. Treatment failure and its associated factors among children receiving highly active antiretroviral therapy in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. **SAGE Open Med**, v. 10, p. 20503121221081335, 2022. ISSN 2050-3121 (Print) 2050-3121 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35251655>>.
25. ABREU, J. C. et al. Virological suppression in children and adolescents is not influenced by genotyping, but depends on optimal adherence to antiretroviral therapy. **Braz J Infect Dis**, v. 21, n. 3, p. 219-225, May - Jun 2017. ISSN 1678-4391 (Electronic)1413-8670 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253476>>.

26. WAALEWIJN, H. et al. Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. 2019. <tdm-41-431.pdf>.
27. LYNCH, N. G.; JOHNSON, A. K. Congenital HIV: Prevention of Maternal to Child Transmission. **Adv Neonatal Care**, v. 18, n. 5, p. 330-340, Oct 2018. ISSN 1536-0911 (Electronic)1536-0903 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30239402>>.
28. VASCONCELOS, C. S. D. S. et al. Prevention measures for vertical HIV transmission: monitoring infected pregnant women and exposed children. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. 1, p. 207-215, 2021. ISSN 1806-9304 1519-3829.
29. DOW, D. E. et al. HIV Resistance and Prevention of Mother-to-Child Transmission Regimen in HIV-Infected Infants in Northern Tanzania. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 33, n. 11, p. 1107-1113, Nov 2017. ISSN 1931-8405 (Electronic) 0889-2229 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797181>>.
30. WILLIAMS, M. E. et al. Immune Dysregulation Is Associated with Neurodevelopment and Neurocognitive Performance in HIV Pediatric Populations-A Scoping Review. **Viruses**, v. 13, n. 12, Dec 18 2021. ISSN 1999-4915 (Electronic) 1999-4915 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34960812>>.
31. SAÚDE, M. D. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes**. pcdt_infantil_04_2019_web (1).pdf 2019.
32. HHS Panel. Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. <guidelines-pediatric-arv.pdf>.
33. LEVY, M. E. et al. Outcomes of Integrase Inhibitor-based Antiretroviral Therapy in a Clinical Cohort of Treatment-experienced Children, Adolescents and Young Adults With HIV Infection. **Pediatr Infect Dis J**, v. 39, n. 5, p. 421-428, May 2020. ISSN 0891-3668.
34. Cruz, JPGL. Impacto da Farmacogenética na Farmacocinética dos Antirretrovíricos em Doentes Coinfectados por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) Vírus da Hepatite B (VHB) e/ou Vírus da Hepatite C (VHC).

- Universidade de Lisboa. 2015. Disponível em: <ulsd072453_td_Joao_Cruz.pdf>.
35. BAMFORD, A. et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. **HIV Medicine**, v. 19, n. 1, p. e1-e42, 2018. ISSN 14642662.
 36. BOERMA, R. S. et al. Multicentre analysis of second-line antiretroviral treatment in HIV-infected children: adolescents at high risk of failure. **J Int AIDS Soc**, v. 20, n. 1, p. 21930, Sep 15 2017. ISSN 1758-2652.
 37. LAZARUS, E. et al. Second- and Third-line Antiretroviral Therapy for Children and Adolescents: A Scoping Review. **Pediatr Infect Dis J**, v. 36, n. 5, p. 492-499, May 2017. ISSN 1532-0987 (Electronic) 0891-3668 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403052>>.
 38. B-LAJOIE, MR. et al. Incidence and Prevalence of Opportunistic and Other Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Children in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 12, p. 1586-1594, Jun 15 2016. ISSN 1537-6591 (Electronic)1058-4838 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001796>>.
 40. KOAY, W. L. A. et al. Integrase Strand Transfer Inhibitors and Weight Gain in Children and Youth With Perinatal Human Immunodeficiency Virus in the DC Cohort. **Open Forum Infect Dis**, v. 8, n. 7, p. ofab308, Jul 2021. ISSN 2328-8957 (Print) 2328-8957 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34295943>>.
 41. TETTEH, R. A. et al. Association Between the Occurrence of Adverse Drug Events and Modification of First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in Ghanaian HIV Patients. **Drug Saf**, v. 39, n. 11, p. 1139-1149, Nov 2016. ISSN 1179-1942 (Electronic) 0114-5916 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638659>>.
 42. PILOYA, T. W. et al. Vitamin D status and associated factors among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. **PLoS One**, v. 16, n. 6, p. e0253689, 2021. ISSN 1932-6203

- (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34166428>>.
43. TSEGAY, Y. G. et al. Magnitude of cytopenias among HIV-infected children in Bahir Dar, northwest Ethiopia: a comparison of HAART-naive and HAART-experienced children. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 9, p. 31-42, 2017. ISSN 1179-1373 (Print) 1179-1373 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28260948>>.
 44. MUKHERJEE, A. et al. Outcome of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected Indian children. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 701, Dec 24 2014. ISSN 1471-2334 (Electronic) 1471-2334 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539905>>.
 45. EHRENKRANZ, P. D. et al. The missed potential of CD4 and viral load testing to improve clinical outcomes for people living with HIV in lower-resource settings. **PLoS Med**, v. 16, n. 5, p. e1002820, May 2019. ISSN 1549-1676 (Electronic) 1549-1277 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141516>>.
 46. MAINA, E. K. et al. CD4+ T cell counts in initiation of antiretroviral therapy in HIV infected asymptomatic individuals; controversies and inconsistencies. **Immunol Lett**, v. 168, n. 2, p. 279-84, Dec 2015. ISSN 1879-0542 (Electronic) 0165-2478 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475399>>.
 47. NALWANGA, D.; MUSIIME, V. Children living with HIV: a narrative review of recent advances in pediatric HIV research and their implications for clinical practice. **Ther Adv Infect Dis**, v. 9, p. 20499361221077544, Jan-Dec 2022. ISSN 2049-9361 (Print) 2049-9361 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35186289>>.
 48. BOLLEN, P. D. J. et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. **Lancet HIV**, v. 7, n. 8, p. e533-e544, Aug 2020. ISSN 2405-4704 (Print) 2352-3018.
 49. VIANI, R. M. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Adolescents With Human Immunodeficiency Virus Infection: Results of the IMPAACT P1093 Study. **J Pediatric Infect**

- Dis Soc**, v. 9, n. 2, p. 159-165, Apr 30 2020. ISSN 2048-7193 (Print) 2048-7193.
50. SACKETT, D. L. Evidence-Based Medicine. **Seminars in Perinatology**, v. 21, n. 1, p. 3-5, 1997.
 51. NITA, M. E. NOBRE, M. ONO-NITA, S. K. Métodos de Pesquisa em Avaliação de Tecnologia em Saúde **Arq Gastroenterol**, v. 46, n. 4, 2009.
 52. NOVAES, H. M. D.; SOAREZ, P. C. [Health Technologies Assessment: origins, development, and current challenges. In the international and Brazilian scenarios]. **Cad Saude Publica**, v. 36, n. 9, p. e00006820, Sep 4 2020. ISSN 1678-4464 (Electronic) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32901662>>.
 53. M HASSAN MURAD, N. A., MOUAZ ALSAWAS, FARES ALAHDAB. New evidence pyramid. **Evid Based Med** v. 21, n. 4, 2016.
 54. GREEN, S. Systematic reviews and meta-analysis. **Singapore Med J**, v. 46, n. 6, 2005.
 55. COCHRANE. **Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current/part-1>>.
 56. JBI COLLABORATION. Manual For Evidence Synthesis. 2021. Disponível em:< <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>>.
 57. SAÚDE, MD. Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados. **Diretrizes Metodológicas**. Disponível em: <20210622_Diretriz_Revisao_Sistemática_2021.pdf>.
 58. DONATO, H.; DONATO, M. [Stages for Undertaking a Systematic Review]. **Acta Med Port**, v. 32, n. 3, p. 227-235, Mar 29 2019. ISSN 1646-0758 (Electronic) 0870-399X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30946795>>.
 59. STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p. i4919, Oct 12 2016. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354>>.
 60. HIGGINS J.P.T. SAVOVIC J. PAGE, M. J. STEME, J.A.C. Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Radomized Triasls (Rob 2). <20190822_RoB_2.0_guidance_parallel_trial.pdf>.

61. DELGADO-RODRIGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M. Systematic review and meta-analysis. **Med Intensiva**, v. 42, n. 7, p. 444-453, Oct 2018. ISSN 1578-6749 (Electronic) 0210-5691 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29169792>>.
62. FERREYRO BL, PATINO CM, FERREIRA JC. Meta-analyses: a primer for clinicians. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2021;46(6):e20200609, doi:10.36416/1806-3756/e20200609
63. DEEKS, J.J. ALTMAN, D. G. Analysing data and undertaking meta-analyses. **The Cochrane Collaboration**, 2019.
64. SANTOS, E.J.F. CUNHA, M. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. **Millenium**, 44 2013;44(85-98.
65. EFTHIMIOU, O. et al. GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology. **Res Synth Methods**, v. 7, n. 3, p. 236-63, Sep 2016. ISSN 1759-2887 (Electronic)1759-2879 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26754852>>.
66. O'BRIEN. Patterns and Correlates of Discontinuation of the Initial HAART Regimen in an Urban Outpatient Cohort. **Epidemiology and Social Science**. 2003.
67. SWAN, H. et al. The relationship between gastrointestinal symptom attribution, bothersomeness, and antiretroviral adherence among adults with HIV. **AIDS Care**, v. 30, n. 8, p. 997-1003, Aug 2018. ISSN 1360-0451 (Electronic) 0954-0121 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29415554>>.
68. KIWANUKA, R. N. F. B. J. Anaemia in HIV-infected children: severity, types and effect on response to HAART. **BMC Pediatrics**, 2012.
69. SAÚDE, M. D. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>> 2018.
70. MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **J Clin Epidemiol**, v. 62, n. 10, p.

- 1006-12, Oct 2009. ISSN 1878-5921 (Electronic) 0895-4356 (Linking).
Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631508>>.
71. JADAD, AR. et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary. **Controlled Clinical Trials** v. 17:1-12 1996.
72. HIGGINS J, G. S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** **Version 5.1.0. 2011.**
<https://training.cochrane.org/handbook>.
73. DIAS, S. WELTON, NJ. CALDWELL, DM. ADES, AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statist. Med.**, p. 932-944 2010.
74. BROOKS, SP. GELMAN, A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations **Journal of Computational and Graphical Statistics** v. 7, n. 4, p. 434-455, 1998.
75. BAKSHI, S.S.et al. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, Tolerance, and Activity of Combination of Zalcitabine and Zidovudine in Stable, Zidovudine-Treated Pediatric Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. **The Journal of Infectious Diseases** p. 1039–50, 1997.
76. DAHOUROU, D. L. et al. Efavirenz-based simplification after successful early lopinavir-boosted-ritonavir-based therapy in HIV-infected children in Burkina Faso and Cote d'Ivoire: the MONOD ANRS 12206 non-inferiority randomised trial. **BMC Med**, v. 15, n. 1, p. 85, Apr 24 2017. ISSN 1741-7015 (Electronic) 1741-7015 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434406>>.
77. ENGLUND, J.A. et al. Zidovudine, Didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic hiv-infected children. **The Journal of Infectious Diseases**, 1997.
78. ARROW. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9875, p. 1391-1403, 2013. ISSN 01406736.
79. MARCHISIO, P. et al. Once versus twice daily administration of didanosine in children with symptomatic HIV-associated disease who were intolerant

- to or clinically deteriorated on zidovudine **Antiviral Therapy**, p. 47-55, 1997.
80. MULENGA, V. et al. Abacavir, zidovudine, or stavudine as paediatric tablets for African HIV-infected children (CHAPAS-3): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 169-179, 2016. ISSN 14733099.
 81. NACHMAN, S.A. Nucleoside Analogs Plus Ritonavir in Stable Antiretroviral Therapy-Experienced HIV-Infected Children **JAMA**, v. 283, n. 4, 2000.
 82. PALUMBO, P. et al. Antiretroviral Treatment for Children with Peripartum Nevirapine Exposure. **The New England Journal of Medicine**, 2010.
 83. PENTA. 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. **AIDS**, p. 151–160 1998.
 84. PENTA. Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. **AIDS**, v. 29, n. 18, p. 2447-57, Nov 28 2015. ISSN 1473-5571 (Electronic) 0269-9370 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558544>>.
 85. PENPACT-1. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 4, p. 273-283, 2011. ISSN 14733099.
 86. VIOLARI, A. et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. **The New England Journal of Medicine**, p. 2233-44, 2008.
 87. ANANWORANICH, J. et al. A feasibility study of immediate versus deferred antiretroviral therapy in children with HIV infection. **AIDS Res Ther**, v. 5, p. 24, Oct 28 2008. ISSN 1742-6405 (Electronic) 1742-6405 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957095>>.
 88. COOVADIA, A. et al. Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy Among Nevirapine-Exposed HIV-Infected Children in South Africa: A Randomized

- Clinical Trial. **JAMA**, v. 314, n. 17, p. 1808-17, Nov 3 2015. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529159>>.
89. MULENGA, V. et al. Strategies for nevirapine initiation in HIV-infected children taking pediatric fixed-dose combination "baby pills" in Zambia: a randomized controlled trial. **Clin Infect Dis**, v. 51, n. 9, p. 1081-9, Nov 1 2010. ISSN 1537-6591 (Electronic) 1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20868279>>.
90. STREHLAU, R. et al. Substituting Abacavir for Stavudine in Children Who Are Virally Suppressed Without Lipodystrophy: Randomized Clinical Trial in Johannesburg, South Africa. **J Pediatric Infect Dis Soc**, v. 7, n. 3, p. e70-e77, Aug 17 2018. ISSN 2048-7207 (Electronic) 2048-7193 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29373687>>.
91. VIOLARI, A. et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. **The New England Journal of Medicine**, p. 2233-44, 2008.
92. KLINE, M. W. et al. A Randomized Comparative Trial of Stavudine (d4T) Versus Zidovudine (ZDV, AZT) in Children With Human Immunodeficiency Virus Infection. **PEDIATRICS**, v. 101, n. 2, 1998.
93. SPECTOR, S. A. M. D. et al. Comparative trial of two dosages of zalcitabine in zidovudine-experienced children with advanced human immunodeficiency virus disease. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 16, n. 6, p. 623-626 1997. Disponível em: < https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/1997/06000/COMPARATIVE__TRIAL_OF_TWO_DOSAGES_OF_ZALCITABINE.15.aspx>.
94. WIZNIA, A. 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 2000.
95. YOGEV, R. L.S. et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced children with human immunodeficiency virus infection. **Pediatr Infect Dis J**, v. 21, n. 2, p. 119-25,2002.

96. GOURLAY, A. et al. Barriers and facilitating factors to the uptake of antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: a systematic review. **J Int AIDS Soc**, v. 16, p. 18588, Jul 19 2013. ISSN 1758-2652 (Electronic) 1758-2652 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870277>>.
97. DELICIO, A. M. et al. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. **Reprod Health**, v. 15, n. 1, p. 76, May 10 2018. ISSN 1742-4755 (Electronic) 1742-4755 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29747664>>.
98. LEROI, C. et al. Incidence of Severe Neutropenia in HIV-Infected People Starting Antiretroviral Therapy in West Africa. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0170753, 2017. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122041>>.
99. ADETOKUNBOH, O. O. et al. Efficacy and safety of abacavir-containing combination antiretroviral therapy as first-line treatment of HIV infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infect Dis**, v. 15, p. 469, Oct 26 2015. ISSN 1471-2334 (Electronic) 1471-2334 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502899>>.
100. MBUAGBAW, L. et al. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2016. ISSN 14651858.
101. DEHORITY, W. et al. Use of Integrase Inhibitors in HIV-Infected Children and Adolescents. **Drugs**, v. 75, n. 13, p. 1483-1497, 2015. ISSN 0012-6667 1179-1950.
102. SCARSI, K. K. et al. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. **Drugs**, v. 80, n. 16, p. 1649-1676, Nov 2020. ISSN 1179-1950 (Electronic) 0012-6667 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860583>>.
103. SEMENGUE, E. N. J. et al. HIV-1 integrase resistance associated mutations and the use of dolutegravir in Sub-Saharan Africa: a systematic

- review and meta-analysis protocol. **Syst Rev**, v. 9, n. 1, p. 93, Apr 25 2020. ISSN 2046-4053.
104. PATTEN, G. et al. Raltegravir use and outcomes among children and adolescents living with HIV in the leDEA global consortium. **Journal of the International AIDS Society**, 2020.
 105. SZPAK, R. et al. Safety of Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV/AIDS in Children: Systematic Review and Meta-analysis. **AIDS Rev**, Jun 3 2021. ISSN 1698-6997 (Electronic) 1139-6121 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34082441>>.
 106. SAÚDE, M. D. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 2012.
 107. ABO, Y. N. et al. Paediatric Integrase Inhibitor Use in a Real-Life Setting: A Single-Centre Cohort Experience 2009-2018. **Clin Drug Investig**, v. 39, n. 6, p. 585-590, Jun 2019. ISSN 1173-2563.
 108. BRIZ, V. et al. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. **Pediatr Infect Dis J**, v. 31, n. 3, p. 273-7, Mar 2012. ISSN 0891-3668.
 109. PATTEN, G. et al. Raltegravir use and outcomes among children and adolescents living with HIV in the leDEA global consortium. v. 23, n. 7, p. e25580, Jul 2020. ISSN 1758-2652.
 110. MESSIAEN, P. et al. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 1, 2013.
 111. SHUBBER, Z. et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Med**, v. 13, n. 11, p. e1002183, Nov 2016. ISSN 1549-1676 (Electronic)1549-1277 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898679>>.
 112. YANG, L. L. et al. Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. **Int J Antimicrob Agents**, v. 54, n. 5, p. 547-555, Nov 2019. ISSN 1872-7913 (Electronic) 0924-8579 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31398480>>.

113. YOU, J. et al. Therapy-Emergent Drug Resistance to Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV-1 Patients: A Subgroup Meta-Analysis of Clinical Trials. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0160087, 2016. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532886>>.
114. SNEDECOR, S. J. et al. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. v. 19, 2019.
115. BORBA, H. H. et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. **Ther Clin Risk Manag**, v. 13, p. 59-64, 2017. ISSN 1176-6336 (Print) 1176-6336 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138248>>.
116. GELAW, B. et al. Prevalence and associated factors of treatment failure among children on ART in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 17, n. 4, p. e0261611, 2022. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35421084>>.
117. BRASIL. NOTA INFORMATIVA Nº 14/2021-CGAHV/.DCCI/SVS/MS Disponível em: <[sei_ms_-_0021668081_-_nota_informativa_-_uso_dtg_50mg_para_crianças.pdf](#)>.
118. MUSIIME, V. et al. Pharmacokinetics and acceptability of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir in HIV type-1-infected Ugandan children in the ARROW Trial. **Antiviral Therapy**, v. 15, n. 8, p. 1115-1124, 2010. ISSN 1359-6535 2040-2058.
119. MUSIIME, V. et al. Once vs twice-daily abacavir and lamivudine in African children. **AIDS**, v. 30, n. 11, p. 1761-70, Jul 17 2016. ISSN 1473-5571 (Electronic) 0269-9370 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064996>>.
120. TURKOVA, A. et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. **PLoS One**, v. 13, n. 4, p. e0196239, 2018. ISSN 1932-6203

(Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29684092>>.

APÊNDICE I – SAFETY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN THE TREATMENT OF HIV / AIDS IN CHILDREN: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. AIDS VER 2021 DEC 29;23(4):196-203.

Contents available at PubMed
www.aidareviews.com



AIDS Rev. 2021;23: 1-8

Safety of Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV/AIDS in Children: Systematic Review and Meta-analysis

Renata Szpak¹, Natàlia F. Lombardi¹, Frederico A. Dias², Helena H. L. Borba¹, Roberto Pontarolo³, and Astid Wilson^{2*}

¹Politécnica de Saúde e Planejamento Científico, Federal University of Paraná; ²Centro de Medicamentos do Paraná, Paraná State Health Secretariat; ³Pharmacy Department, Federal University of Paraná, Curitiba-PR, Brazil

Abstract

The safety of using different antiretroviral therapies (ART) in pediatric HIV/AIDS patients is not well-established. Therefore, this study aimed to assess the safety of ART in children. A systematic review of randomized clinical trials (RCTs) was conducted to assess the safety of ART used by pediatric patients living with HIV/AIDS. The electronic search was conducted in PubMed and Scopus, in addition to a manual search. Studies were included if they assessed the safety of ART compared to placebo or another ART. Direct and indirect meta-analyses were conducted regarding safety outcomes. The systematic review included 21 RCTs. The studies included more than 5900 participants, and age ranged from 3 months to 10 years. The drugs evaluated were nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI); non-NRTI; and protease inhibitors. The predominant route of infection was vertical. Direct meta-analyses were performed for the outcomes sleep disorders, hepatobiliary disorders, respiratory disorders, hypervitaminosis, neutropenia, hospitalization, and death. For these outcomes, no statistically significant differences were found. Indirect meta-analyses were performed for the outcomes anemia, gastrointestinal disorders, liver disorders, severe adverse events (AE), AE that led to changes in treatment, fever, and skin manifestations. However, no statistically significant differences were found for these outcomes. In this study, non-significant differences were detected in the safety of different ART used in pediatric individuals. The choice of appropriate therapy should be based on its efficacy and the individual characteristics of each patient. (AIDS Rev. 2021;23:1-8)

Corresponding author: Astid Wilson, astidwilson@ufpr.br

Key words

HIV/AIDS. HIV/AIDS medicines. Child safety. Children's health.

Introduction

Before 2005, children infected with HIV, in the majority of countries, did not have adequate access to antiretroviral therapy (ART). Consequently, high childhood

mortality rates were observed. With the expansion of the use of ART, the number of children who survive into adolescence and early adulthood is increasing¹.

The guidelines of the World Health Organization (WHO) recommend the use of ART soon after the

Correspondence to:

*Astid Wilson
E-mail: astidwilson@ufpr.br

Received in original form: 10-09-2020

Accepted in final form: 15-05-2021

DOI: 10.24875/AIDSREV.200001071

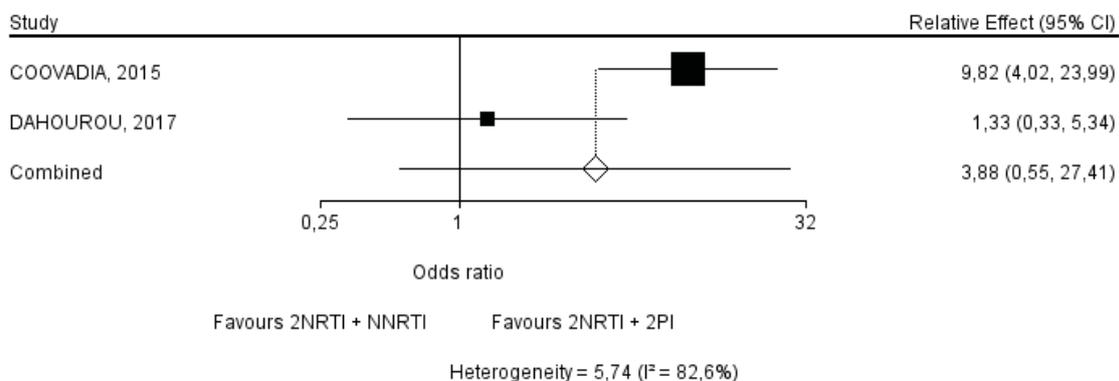
APÊNDICE II – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

<p>Pubmed/ MEDLINE</p>	<p>#1 Abacavir [TIAB] OR atazanavir [TIAB] OR bictegravir [TIAB] OR cobicistat [TIAB] OR darunavir [TIAB] OR didanosine [TIAB] OR dolutegravir [TIAB] OR doravirine [TIAB] OR delavirdine [TIAB] OR efavirenz [TIAB] OR elvitegravir [TIAB] OR emtricitabine [TIAB] OR enfuvirtide [TIAB] OR etravirine [TIAB] OR fosamprenavir [TIAB] OR ibalizumab [TIAB] OR indinavir [TIAB] OR interferon [TIAB] OR lamivudina [TIAB] OR lopinavir [TIAB] OR maraviroc [TIAB] OR nelfinavir [TIAB] OR nevirapine [TIAB] OR raltegravir [TIAB] OR rilpivirine [TIAB] OR ritonavir [TIAB] OR saquinavir [TIAB] OR stavudine [TIAB] OR tenofovir [TIAB] OR tipranavir [TIAB] OR zidovudine [TIAB]</p> <p>#2 AIDS [TIAB] OR Acquired Immunodeficiency Syndrome [MH] OR [TIAB] OR HIV [MH] OR “Human Immunodeficiency Virus” [TIAB]</p> <p>#3 (“clinical”[Title/Abstract] AND “trial”[Title/Abstract]) OR “clinical trial”[Title/Abstract] OR “random*”[Title/Abstract] OR “random allocation”[MeSH Terms] OR “Interventional study” [Title/Abstract]</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
<p>Scopus</p>	<p>((abacavir OR atazanavir OR bictegravir OR cobicistat OR darunavir OR didanosine OR dolutegravir OR doravirine OR delavirdine OR efavirenz OR elvitegravir OR emtricitabine OR enfuvirtide OR etravirine OR fosamprenavir OR ibalizumab OR indinavir OR interferon OR lamivudina OR lopinavir OR maraviroc OR nelfinavir OR nevirapine OR raltegravir OR rilpivirine OR ritonavir OR saquinavir OR stavudine OR tenofovir OR tipranavir OR zidovudine))</p> <p>((aids OR “acquired immunodeficiency syndrome” OR hiv OR “Human Immunodeficiency Virus”))</p> <p>(“clinical trials” OR “clinical trials as a topic” OR “randomized controlled trial” OR “Randomized Controlled Trials as Topic” OR “controlled clinical trial” OR “Controlled Clinical Trials” OR “random allocation” OR “Double-Blind Method” OR “Single-Blind Method” OR “Cross-Over Studies” OR “Placebos” OR “multicenter study” OR “double blind procedure” OR “single blind procedure” OR “crossover procedure” OR “clinical trial” OR “controlled study” OR “randomization” OR “placebo”)) OR (TITLE-ABS-KEY ((“clinical trials” OR “clinical trials as a topic” OR “randomized controlled trial” OR “Randomized Controlled Trials as Topic” OR “controlled clinical trial” OR “Controlled Clinical Trials as Topic” OR “random allocation” OR “randomly allocated” OR “allocated randomly” OR “Double-Blind Method” OR “Single-Blind Method” OR “Cross-Over</p>

	<p><i>Studies</i>" OR <i>"Placebos</i>" OR <i>"cross-over trial</i>" OR <i>"single blind</i>" OR <i>"double blind</i>" OR <i>"factorial design</i>" OR <i>"factorial trial</i>"))) OR (TITLE-ABS (<i>clinical</i> AND <i>trial*</i> OR <i>trial*</i> OR <i>rct*</i> OR <i>random*</i> OR <i>blind*</i>))) AND (<i>safety</i> OR (<i>adverse</i> AND <i>events</i>) OR <i>safeties</i> OR <i>safe</i> OR <i>"Drug Related Side Effects and Adverse Reactions"</i> OR <i>"Side Effects of Drugs"</i> OR <i>"Drug Side Effects"</i> OR <i>"Drug Side Effect"</i> OR <i>"Adverse Drug Reaction"</i> OR <i>"Adverse Drug Reactions"</i> OR <i>"Adverse Drug Event"</i> OR <i>"Adverse Drug Events"</i> OR <i>"Drug Toxicity"</i> OR <i>"Drug Toxicities"</i>) AND NOT (INDEX (<i>medline</i>))</p>
--	--

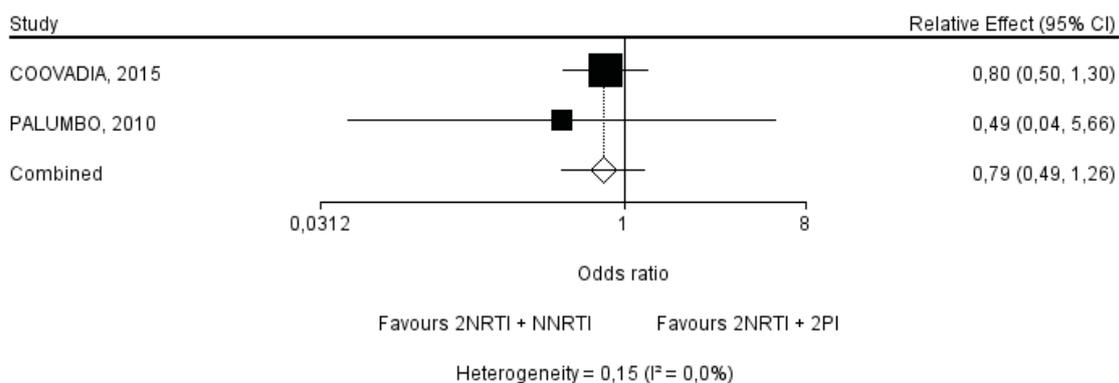
APÊNDICE III – META-ANÁLISES DIRETAS

Meta-Análise Direta para o desfecho distúrbios do sono



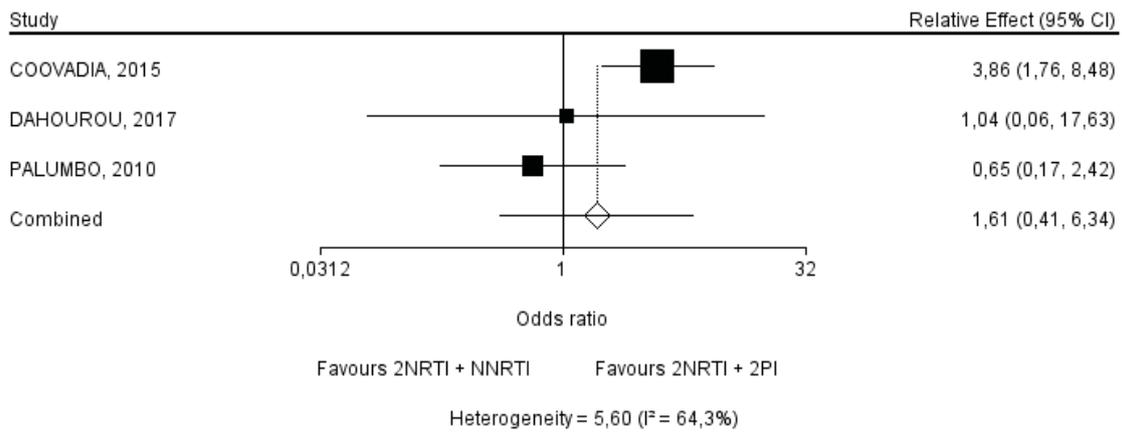
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

Meta-Análise Direta para o desfecho distúrbios respiratórios



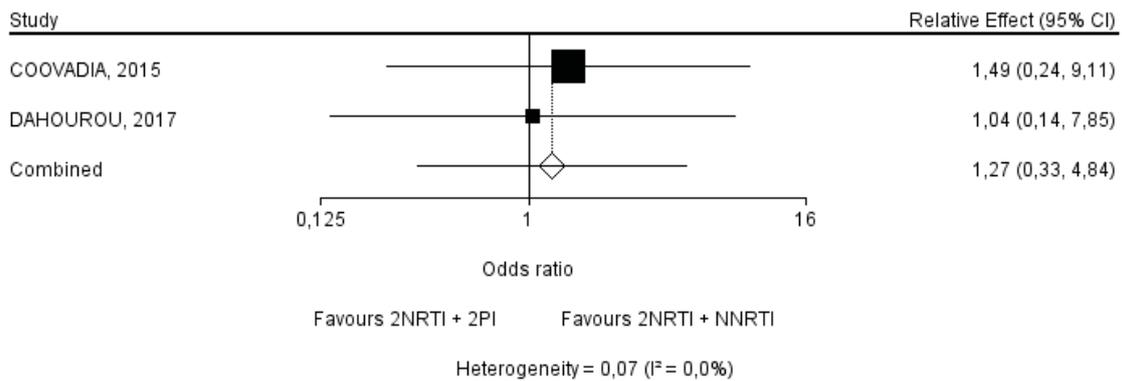
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

Meta-Análise Direta para o desfecho hipertransaminasemia



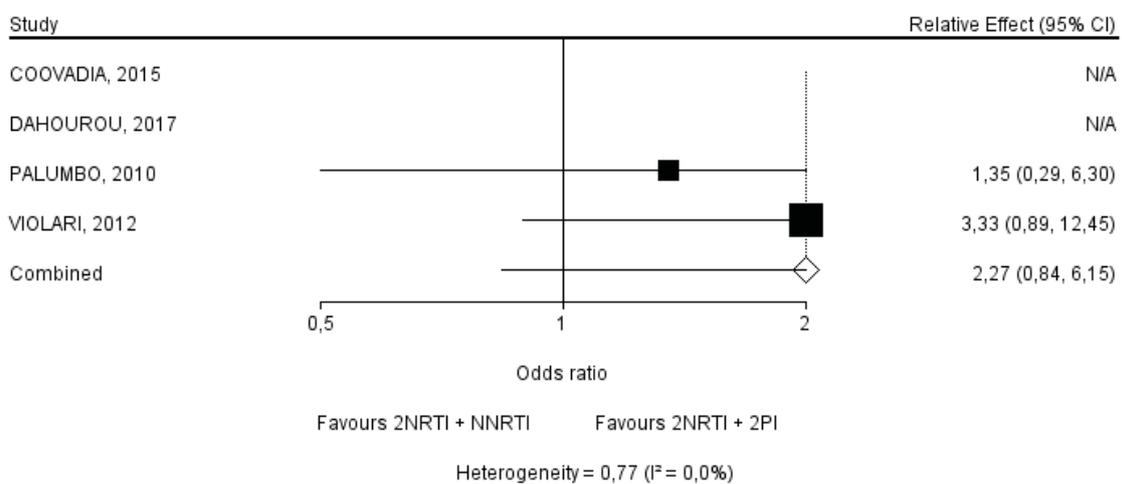
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

Meta-Análise Direta para o desfecho hospitalização



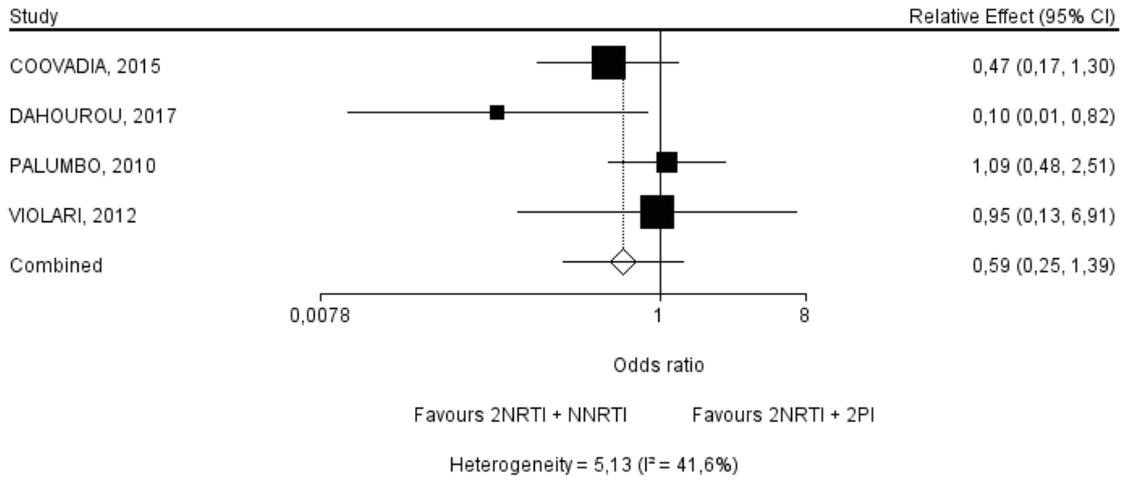
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

Meta-Análise Direta para o desfecho morte



NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

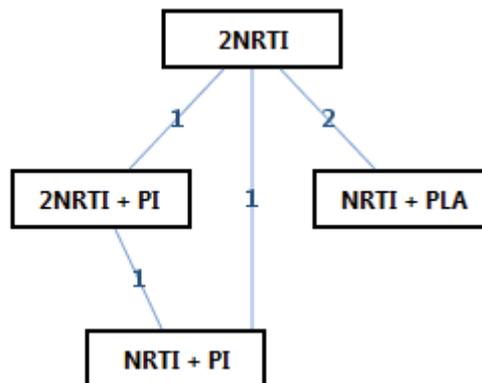
Meta-Análise Direta para o desfecho neutropenia



NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

APÊNDICE IV – META-ANÁLISES EM REDE

Rede para o desfecho anemia



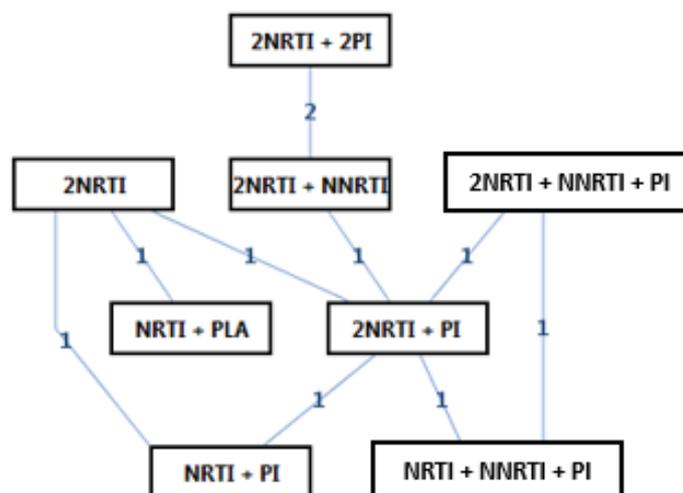
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; PLA: Placebo.

Meta-Análise Indireta para o desfecho anemia

2NRTI			
2,12 (0,30, 14,74)	2NRTI + PI		
5,46 (0,72, 48,54)	2,61 (0,36, 22,44)	NRTI + PI	
0,84 (0,20, 5,29)	0,40 (0,04, 6,40)	0,15 (0,01, 2,48)	NRTI + PLA

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; PLA: Placebo.

Rede para o desfecho desordens gastrointestinais



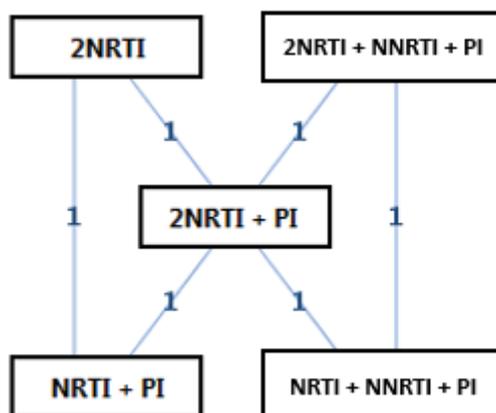
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.

Meta-Análise em rede para o desfecho desordens gastrointestinais

2NRTI							
6,31 (0,15, 391,86)	2NRTI + 2PI						
6,33 (0,27, 278,23)	1,00 (0,18, 6,33)	2NRTI + NNRTI					
0,80 (0,07, 11,77)	0,13 (0,00, 5,33)	0,13 (0,00, 3,23)	2NRTI + NNRTI + PI				
0,82 (0,13, 4,80)	0,13 (0,00, 3,10)	0,13 (0,00, 1,69)	0,97 (0,15, 6,00)	2NRTI + PI			
0,87 (0,07, 10,85)	0,14 (0,00, 5,40)	0,13 (0,00, 3,01)	1,06 (0,15, 6,30)	1,05 (0,18, 6,51)	NRTI + NNRTI + PI		
0,42 (0,07, 2,49)	0,07 (0,00, 2,96)	0,07 (0,00, 1,55)	0,49 (0,04, 6,28)	0,53 (0,09, 3,01)	0,48 (0,04, 5,86)	NRTI + PI	
0,79 (0,10, 5,73)	0,12 (0,00, 8,56)	0,13 (0,00, 5,73)	0,92 (0,03, 24,80)	0,98 (0,07, 14,16)	0,90 (0,04, 22,62)	1,84 (0,13, 25,87)	NRTI + PLA

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.

Rede para o desfecho desordens hepáticas



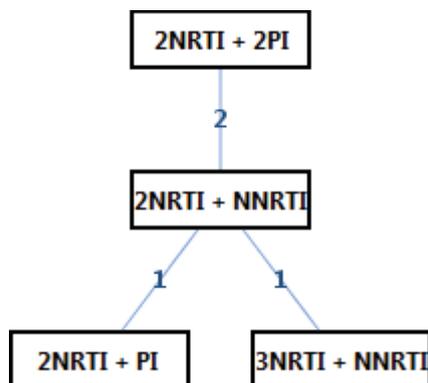
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

Meta-Análise em rede para o desfecho desordens hepáticas

2NRTI				
0,60 (0,12, 2,98)	2NRTI + NNRTI + PI			
0,57 (0,19, 1,66)	0,95 (0,27, 3,16)	2NRTI + PI		
0,90 (0,20, 4,14)	1,51 (0,44, 4,78)	1,63 (0,53, 4,85)	NRTI + NNRTI + PI	
0,55 (0,18, 1,64)	0,90 (0,19, 4,44)	0,96 (0,36, 2,59)	0,59 (0,13, 2,66)	NRTI + PI

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

Rede para o desfecho EA severos III/IV



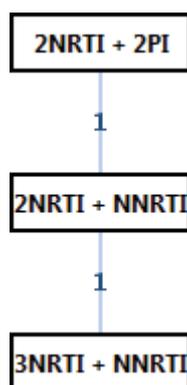
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa. EA: Eventos Adversos.

Meta-Análise em rede para o desfecho EA severos III/IV

2NRTI + 2PI			
1,19 (0,51, 3,15)	2NRTI + NNRTI		
1,03 (0,19, 5,73)	0,85 (0,19, 3,65)	2NRTI + PI	
0,48 (0,11, 2,22)	0,40 (0,12, 1,31)	0,48 (0,07, 3,35)	3NRTI + NNRTI

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa. EA: Eventos Adversos.

Rede para o desfecho EA que levaram a modificação no tratamento



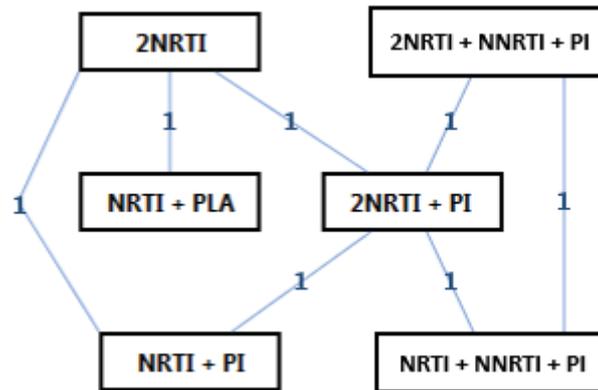
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa. EA: Eventos Adversos.

Meta-Análise em rede para o desfecho EA que levaram a modificação no tratamento

2NRTI + 2PI		
0,36 (0,01, 7,05)	2NRTI + NNRTI	
0,09 (0,00, 2,88)	0,27 (0,05, 1,40)	3NRTI + NNRTI

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa. EA: Eventos Adversos.

Rede para o desfecho febre



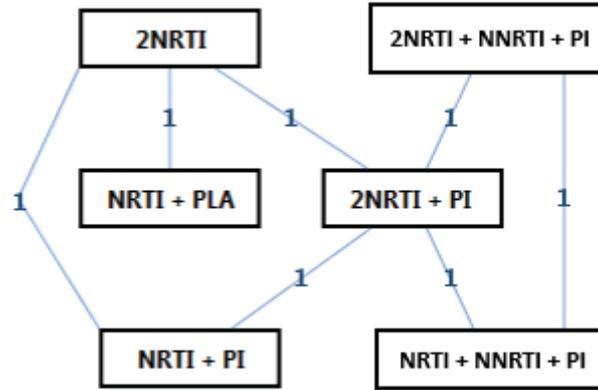
NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.

Meta-Análise em rede para o desfecho febre

2NRTI					
1,19 (0,12, 11,50)	2NRTI + NNRTI + PI				
1,28 (0,28, 5,66)	1,06 (0,20, 5,88)	2NRTI + PI			
0,51 (0,05, 4,33)	0,42 (0,08, 2,07)	0,41 (0,08, 1,90)	NRTI + NNRTI + PI		
1,33 (0,29, 5,86)	1,12 (0,12, 11,75)	1,06 (0,23, 5,16)	2,66 (0,31, 26,71)	NRTI + PI	
3,87 (0,58, 40,87)	3,36 (0,17, 93,80)	3,05 (0,29, 51,02)	7,81 (0,46, 195,60)	2,97 (0,27, 48,50)	NRTI + PLA

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.

Rede para o desfecho manifestações cutâneas



NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.

Meta-Análise em rede para o desfecho manifestações cutâneas

2NRTI						
0,58 (0,06, 5,33)	2NRTI + NNRTI + PI					
1,33 (0,29, 5,62)	2,32 (0,44, 12,08)	2NRTI + PI				
0,42 (0,05, 3,60)	0,71 (0,15, 3,53)	0,30 (0,07, 1,53)	NRTI + NNRTI + PI			
1,25 (0,28, 5,57)	2,18 (0,23, 20,72)	0,93 (0,21, 4,36)	3,00 (0,32, 26,41)	NRTI + PI		
3051,24 (0,35, 160324174935 726,20)	5473,70 (0,45, 3494220161507 07,90)	2431,78 (0,27, 133790183946 269,86)	7454,38 (0,67, 5214993509890 86,90)	2348,61 (0,27, 139628407931 534,81)	NRTI + PLA	

NRTI: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PI: Inibidores de Protease; NNRTI: Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; PLA: Placebo.

APÊNDICE V – ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

<p>Pubmed/ MEDLINE</p>	<p>#1 ("AIDS"[Title/Abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome"[Title/Abstract] OR "HIV"[Title/Abstract] OR "Human Immunodeficiency Virus"[Title/Abstract])</p> <p>#2 (("Integrase"[Title/Abstract] AND ("antagonists and inhibitors"[MeSH Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields] OR "inhibitor"[All Fields] OR "inhibitor s"[All Fields])) OR "dolutegravir"[Title/Abstract] OR "raltegravir"[Title/Abstract] OR "bictegravir"[Title/Abstract] OR "elvitegravir"[Title/Abstract])</p> <p>#3 ("epidemiologic methods"[MeSH Terms:noexp] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "cohort"[Text Word] OR "real world"[Title/Abstract] OR "observational"[Title/Abstract] OR "registry"[Title/Abstract] OR "longitudinal"[Title/Abstract] OR "prospective"[Title/Abstract] OR "retrospective"[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR "case-control"[Title/Abstract] OR "case report"[Title/Abstract] OR "real world"[Title/Abstract] OR "longitudinal"[Title/Abstract] OR "followup"[Title/Abstract] OR "cross sectional studies"[MeSH Terms] OR "cohort"[Text Word] OR "cohorts"[Text Word] OR "follow-up"[Text Word] OR "followup"[Text Word] OR "longitudinal"[Text Word] OR "matched-pair"[Text Word] OR "follow-up"[Text Word] OR "cohort"[Text Word])</p> <p>#4 ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields] OR ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR "Kids"[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]))</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>
<p>Scopus</p>	<p>#1 TITLE-ABS-KEY ((integrase AND inhibitors) OR dolutegravir OR raltegravir OR bictegravir OR elvitegravir)</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY (aids OR "acquired AND immunodeficiency AND syndrome" OR hiv OR "Human Immunodeficiency Virus")</p> <p>#3 TITLE-ABS-KEY (cohort OR "real world" OR observational OR registry OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR follow-up OR "case-control" OR "case report" OR "real world" OR followup OR cross-sectional OR followup OR matched-pair)</p> <p>#4 TITLE-ABS-KEY (pediatric OR infant OR child OR kids OR children)</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>

**APÊNDICE VI – ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA -
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS
LONGITUDINAIS**

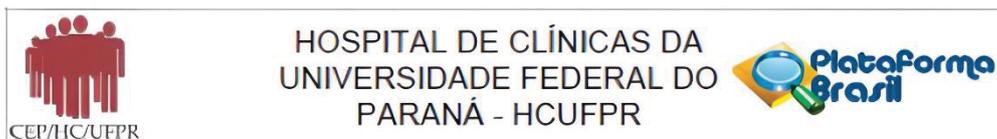
AUTOR	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Agwu, 2013	Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents	Desenho do estudo
Agwu, 2016	Phenotypic Co-receptor Tropism in Perinatally HIV-Infected Youth Failing Antiretroviral Therapy	Desfechos de interesse
Armenia, 2019	HIV MDR is still a relevant issue despite its dramatic drop over the years	Faixa etária
Badillo, 2012	Características de niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana-1 que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad: estudio de corte transversal	Reporte dos resultados
Boerma, 2015	Sequencing paediatric antiretroviral therapy in the context of a public health approach	Desenho do estudo
Corrigan, 2017	Characteristics of Treatment-Experienced HIV-infected African Children and Adolescents	Desenho do estudo
Dalmat, 2018	Limited marginal utility of deep sequencing for HIV drug resistance testing in the age of integrase inhibitors	Faixa etária
Debroy, 2019	Lean mass declines consistently over 10 years in people living with HIV on antiretroviral therapy, with patterns differing by sex	Faixa etária
de Mulder, 2014	HIV-1 drug resistance prevalence, drug susceptibility and variant characterization in the Jacobi Medical Center paediatric cohort, Bronx, NY, USA	Reporte dos resultados
Dharan, 2019	HIV treatment regimens and adherence to national guidelines in Australia: an analysis of dispensing data from the Australian pharmaceutical benefits scheme	Faixa etária
Dimock, 2011	Longitudinal assessment of metabolic abnormalities in adolescents and young adults with HIV-infection acquired perinatally or in early childhood	Desfechos de interesse
Dirajlal-Fargo, 2020	Subclinical Vascular Disease in Children with HIV in Uganda is Associated with Intestinal 1 Barrier Dysfunction	Desenho do estudo
Draganescu, 2020	Highly active antiretroviral therapy and psychiatric disorders in hiv infected patients from south-east region of romania	Faixa etária
Evans, 2015	HIV Treatment Adherence Measurement and Reporting Concordance in Youth with Perinatally Acquired HIV Infection and Their Caregivers	Reporte dos resultados
Fairlie, 2015	CD4R and viral load outcomes of antiretroviral therapy switch strategies after virologic failure of combination antiretroviral therapy in perinatally HIV-infected youth in the United States	Reporte dos resultados
Foster, 2010	Optimizing antiretroviral therapy in adolescents with perinatally acquired HIV-1 infection	Desenho do estudo
Frange, 2019	Similar efficacy and safety of dolutegravir between age groups of HIV-1-infected paediatric and young adult patients aged 5 years and older	Faixa etária
Frange, 2021	Dolutegravir in the long term in children and adolescents: frequent virological failure but rare acquired genotypic resistance	Desfechos de interesse
Frigati	Multisystem impairment in South African adolescents with Perinatally acquired HIV on antiretroviral therapy (ART)	Desenho do estudo

Fun, 2018	Impact of the HIV-1 genetic background and HIV-1 population size on the evolution of raltegravir resistance	Desenho do estudo
Giacomet, 2021	Body Fat Distribution and Metabolic Changes in a Cohort of Adolescents Living With HIV Switched to an Antiretroviral Regimen Containing Dolutegravir	Faixa etária
Gianotti, 2019	Durability of different initial regimens in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy with CD4 ⁺ counts ≥ 200 cells/mm ³ and HIV-RNA $\leq 5 \log_{10}$ copies/mL	Faixa etária
González, 2018	Análisis genético de las mutaciones presentes en las poblaciones virales en pacientes con infección por VIH-1 en Ecuador	Desenho do estudo
Hakim, 2017	Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa	Desenho do estudo
Han, 2021	CD4/CD8 Ratio Recovery of Children and Adolescents Living with HIV with Virological Suppression: A Prospective Cohort Study	Desfechos de interesse
Huerta-García, 2016	Genotype-guided antiretroviral regimens in children with multi-drug resistant HIV-1 infection	Desfechos de interesse
Kirk, 2012	Early Outcomes of Darunavir- and/or Raltegravir-Based Antiretroviral Therapy in Children with Multidrug-Resistant HIV at a Pediatric Center in Botswana	Desenho do estudo
Koay, 2021	Integrase Strand Transfer Inhibitors and Weight Gain in Children and Youth With Perinatal Human Immunodeficiency Virus in the DC Cohort	Faixa etária
Kyeyune, 2016	Low-Frequency Drug Resistance in HIV-Infected Ugandans on Antiretroviral Treatment Is Associated with Regimen Failure	Faixa etária
Lake, 2020	Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy	Faixa etária
Levy, 2020	Outcomes of Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy in a Clinical Cohort of Treatment-Experienced Children, Adolescents, and Young Adults with HIV Infection	Faixa etária
Marjani, 2019	HIV-1 integrase drug-resistance mutations in Iranian treatment-experienced HIV-1-infected patients	Faixa etária
Marsico, 2019	Left Ventricular Function, Epicardial Adipose Tissue, and Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents With Vertical HIV Infection	Desenho do estudo
Marukutira, 2019	Clinical outcomes of a cohort of migrants and citizens living with human immunodeficiency virus in Botswana: implications for Joint United Nation Program on HIV and AIDS 90-90-90 targets	Faixa etária
Masia, 2013	Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy	Faixa etária
Meyers, 2019	Pharmacokinetics and safety of raltegravir in 2 to 12 year old children with hiv receiving rifampicin for tuberculosis	Desfechos de interesse
Moore, 2021	ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing	Desenho do estudo
Nachman, 2014	Pharmacokinetics, Safety, and 48-Week Efficacy of Oral Raltegravir in HIV-1–Infected Children Aged 2 Through 18 Years	Desenho do estudo
Nachman, 2015	Pharmacokinetics and 48-Week Safety and Efficacy of Raltegravir for Oral Suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Children 4 Weeks to 2 Years of Age	Desenho do estudo
Nuttall, 2018	Characteristics and early outcomes of children and adolescents treated with darunavir/ritonavir-, raltegravir- or etravirine-containing antiretroviral therapy in the Western Cape Province of South Africa	Reporte dos resultados

Ohl, 2013	Rural Residence and Adoption of a Novel HIV Therapy in a National, Equal-Access Healthcare System	Faixa etária
Oliveira, 2018	Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir	Desfechos de interesse
Pallerla, 2021	Pharmacogenetic considerations in the treatment of co-infections with HIV/AIDS, tuberculosis and malaria in Congolese populations of Central Africa	Desfechos de interesse
Panpraditt, 2020	Near point-of-care, point-mutation test to detect drug resistance in HIV-1: a validation study in a Mexican cohort	Desenho do estudo
Pascom, 2019	Comparison of cumulative viraemia following treatment initiation with different antiretroviral regimens: a real-life study in Brazil	Faixa etária
PATEL, 2018	Metabolic effects of initiating lopinavir/ritonavir-based regimens among young children: 7-year follow-up of the IMPAACT P1060 trial	Desfechos de interesse
Patel, 2020	Outcomes of second-line antiretroviral therapy among children living with HIV: a global cohort analysis	Desenho do estudo
Post, 2018	Causes and Timing of Mortality and Morbidity Among Late Presenters Starting Antiretroviral Therapy in the REALITY Trial	Desfechos de interesse
Povar-Echeverría, 2021	Neuropsychiatric adverse effects of dolutegravir in real-life clinical practice	Faixa etária
Rich, 2020	Sociodemographic, ecological, and spatiotemporal factors associated with HIV drug resistance in Florida: a retrospective analysis.	Faixa etária
Rizk, 2015	Population Pharmacokinetic Analysis of Raltegravir Pediatric Formulations in HIV-infected Children 4 weeks to 18 years of age	Desenho do estudo
Romo, 2021	Viral load status before switching to dolutegravir-containing antiretroviral therapy and associations with HIV treatment outcomes in sub-Saharan Africa	Faixa etária
Rubio-Garrido, 2021	High drug resistance levels could compromise the control of HIV infection in paediatric and adolescent population in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo	Desfechos de interesse
SALOU, 2019	Challenges of scale-up to Dolutegravir based regimens in sub-Saharan Africa: a case study in Togo	Desfechos de interesse
Santoleri, 2018	Time factor in antiretroviral adherence: analysis of adherence to single-tablet regimens versus multiple-tablet regimens over a 5-year period	Faixa etária
Scutari, 2019	Evaluation of HIV-1 integrase resistance emergence and evolution in patients treated with integrase inhibitors	Faixa etária
Shiboski, 2018	The Association Between Oral Disease and Type of Antiretroviral Therapy among Perinatally HIV-Infected Youth	Desenho do estudo
Sjaarda, 2021	Comparison of weight gain after antiretroviral switch to integrase strand transfer inhibitor or tenofovir alafenamide-based therapy	Faixa etária
Sogni, 2016	All-oral DAA regimens in HIV-HCV coinfecting cirrhotic patients are efficient and safe. Real-life results from the prospective ANRS CO13 – HEPAVIH cohort	Faixa etária
Soumah, 2019	High rates of antiretroviral coverage and virological suppression in HIV-1-infected children and adolescents	Desfechos de interesse
Taramasso, 2021	Durability of Dolutegravir-Based Regimens: A 5-Year Prospective Observational Study	Faixa etária
Taramasso, 2020	Switching to Integrase Inhibitors Unlinked to Weight Increase in Perinatally HIV-Infected Young Adults and Adolescents: A 10-Year Observational Study	Faixa etária

Thivalapill, 2020	Transition to Dolutegravir Is Associated With an Increase in the Rate of Body Mass Index Change in a Cohort of Virally Suppressed Adolescents	Faixa etária
Tuluc, 2016	Decreased PD-1 expression on CD8 lymphocyte subsets and increase in CD8 Tscm cells in children with HIV receiving raltegravir	Desfechos de interesse
Tuluc, 2017	Decreased PD-1 Expression on CD8 Lymphocyte Subsets and Increase in CD8 Tscm Cells in Children with HIV Receiving Raltegravir	Desfechos de interesse
Vaz, 2018	Compromise of Second-Line Antiretroviral Therapy Due to High Rates of Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance in Mozambican Treatment-Experienced Children With Virologic Failure	Desenho do estudo
Viani, 2020	Long-Term Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Adolescents With Human Immunodeficiency Virus Infection: Results of the IMPAACT P1093 Study	Desenho do estudo
Wanless, 2013	Nine-year follow-up of HIV-infected Romanian children and adolescents receiving lopinavir/ritonavir-containing highly active antiretroviral therapy	Desfechos de interesse
Westling, 2016	Transition of HIV-infected youths from paediatric to adult care, a Swedish single-centre experience	Desenho do estudo
Zombori, 2020	Novel Adherence Interventions in Perinatally Acquired HIV: PEG Insertion and Pill Glide	Desfechos de interesse

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da segurança, resistência e eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento do HIV em crianças

Pesquisador: Astrid Wiens Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44818221.4.0000.0086

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.685.738

Apresentação do Projeto:

Trata-se de nova avaliação do projeto após readequações solicitadas por este CEP.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos mantidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avaliação de riscos e benefícios sem alteração.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e de interesse clínico, conforme reportam os autores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver conclusões ou pendências.

Recomendações:

-Favor readequar o modelo de TALE segundo a metodologia proposta, na versão apresentada consta "desconforto com coleta de sangue".

-Recomendamos uma revisão gramatical do texto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas dos autores à lista de pendências emitida em 29/03/2021:

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 161
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.685.738

1) Esclarecer se a pesquisa é somente retrospectiva, desde que na metodologia consta: "Dados de cada paciente serão coletados de seu respectivo prontuário médico, desde o diagnóstico do HIV, com o início do tratamento até o acompanhamento atual dos mesmos".

Pendência sanada. Os autores esclarecem que a pesquisa será conduzida com dados de prontuários obtidos até dezembro de 2020.

2) Elaborar TCLE para pacientes que continuam em acompanhamento médico na Unidade de Pediatria.

Pendência sanada. Os autores apresentam TCLE e TALE. Favor readequar o modelo de TALE segundo a metodologia proposta, na versão apresentada consta "desconforto com coleta de sangue" (ver recomendações).

3) Esclarecer o período de abrangência da pesquisa. Na proposta metodológica consta como de janeiro de 2005 a dezembro de 2020, mas no resumo e outras consta de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

Pendência sanada. Período de abrangência de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

4) Definir os critérios de exclusão.

Pendência sanada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.685.738

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1711462.pdf	27/04/2021 12:11:04		Aceito
Outros	TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_SCLARECIDO .pdf	27/04/2021 12:10:44	RENATA SZPAK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_ADOLESCENTE.pdf	27/04/2021 12:09:44	RENATA SZPAK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_CRIANCA.pdf	27/04/2021 12:09:19	RENATA SZPAK	Aceito
Outros	CARTA_AO_CEP.pdf	27/04/2021 12:04:09	RENATA SZPAK	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_CEP_CORRECAO.doc	27/04/2021 12:01:22	RENATA SZPAK	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_COMPROMISSO_EQUIPE_PESQUISA.pdf	17/03/2021 10:04:09	RENATA SZPAK	Aceito
Declaração de concordância	Concordancia_Unidades_Servico.pdf	17/03/2021 09:52:00	RENATA SZPAK	Aceito
Folha de Rosto	folha_De_Rosto.pdf	17/03/2021 09:49:40	RENATA SZPAK	Aceito
Outros	CHECKLIST_DOCUMENTAL_PROJETO_PESQUISA .pdf	15/03/2021 14:32:01	RENATA SZPAK	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/03/2021 09:18:50	RENATA SZPAK	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_CEP.pdf	15/03/2021 09:17:27	RENATA SZPAK	Aceito
Outros	Declaracao_de_Orientacao.pdf	15/03/2021 09:10:47	RENATA SZPAK	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_encaminhamento_CEP.pdf	15/03/2021 09:09:26	RENATA SZPAK	Aceito
Orçamento	Ausencia_de_custos.pdf	15/03/2021 09:08:01	RENATA SZPAK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_do_Termo_de_consentimento .pdf	15/03/2021 09:06:28	RENATA SZPAK	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.685.738

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 02 de Maio de 2021

Assinado por:
Niazy Ramos Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br