



Perfil da resposta terapêutica a medicamentos antirretrovirais envolvendo crianças e adolescentes infectados pelo HIV1 no Rio Grande do Sul

Elisa Cristina De Toni¹; Irina Marieta Becker²; Ana Paula Franco Lambert^{3*}

¹Discente do Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul, UCS, Caxias do Sul, RS, Brasil.

²Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde, Instituto de Pesquisas Biológicas, Laboratório Central do Estado, FEPPS/ IPB-LACEN, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Caxias do Sul, UCS, Caxias do Sul, RS, Brasil.

RESUMO

No fim da década de 80, muitas mulheres passaram a contrair o vírus HIV e este fato começou a delinear um novo perfil da epidemia da AIDS no Brasil. No entanto, muitos estudos sobre HIV/AIDS são realizados somente com a população adulta e dados sobre a infecção pediátrica ainda são bastante escassos. Este é um estudo transversal que objetiva traçar o perfil da resposta à terapia antirretroviral em uma população formada por crianças e adolescentes. Este trabalho foi desenvolvido por meio da análise dos resultados dos testes de genotipagem - disponíveis no banco de dados do Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul (LACEN-RS). Por meio dos testes de genotipagem foi possível observar algumas mutações de resistência aos antirretrovirais. O subtipo B apresentou maior prevalência, seguido pelo subtipo C. As mutações que ocorreram com maior frequência foram D67N e V118I, pertencentes à classe de medicamentos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTI). Foi possível observar que alguns medicamentos apresentaram maiores níveis de resistência simples: Zidovudina e Lamivudina. A importância da identificação de mutações de resistência se faz relevante na escolha dos medicamentos que serão utilizados, aumentando assim, as chances de sucesso da terapia.

Palavras-chave: Antirretrovirais. Antígenos HIV. Mutação.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi inicialmente registrada pelo *Center of Disease Control*, em Atlanta, Estados Unidos, no ano de 1981 e se alastrou de forma epidêmica, atingindo hoje indivíduos

de aproximadamente 200 países nos cinco continentes (UNAIDS & UNICEF, 2005). De acordo com a UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), o número total de pessoas vivendo com HIV/AIDS até dezembro de 2008 é 33,4 milhões (31,1 – 35,8 milhões), das quais 15,7 milhões (14,2 – 17,2 milhões) são mulheres e 2,1 milhões (1,2 – 2,9 milhões) são crianças abaixo dos 15 anos. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, os primeiros adultos afetados foram notificados em 1982 e a primeira criança em 1984: a faixa etária mais acometida pela doença era a de 20 a 49 anos, mas a partir de 1985 aumentou progressivamente o número de casos em crianças. Hoje, em nosso país, os casos entre crianças menores de 13 anos representam 3,3% do total de casos notificados ao Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2005). Nos últimos anos da década de 80 e início de 90, a epidemia assumiu um novo perfil: passou a apresentar a expressiva participação das mulheres em sua dinâmica, bem como um importante percentual de casos por transmissão materno-infantil (Brito et al., 2000). O aumento do número de mulheres infectadas pelo HIV é fator relevante devido à transmissão perinatal. A maioria do meio milhão de crianças, abaixo dos 15 anos, que morreu de doenças relacionadas à AIDS em todo ano de 2005, contraiu o HIV através da transmissão de mãe para filho (Ministério da Saúde, 2005; Programa Nacional de DST e AIDS, 2011).

A patogênese da infecção pelo HIV1 em crianças difere da observada em adultos em vários aspectos, sendo geralmente mais grave, com importante impacto na evolução clínica (Bongertz, 2001). Elevadas taxas de replicação viral ocorrem por um período mais prolongado, após a infecção perinatal, com declínio gradual na carga viral somente após os dois anos de vida, refletindo a imaturidade do sistema imune neste período (Almeida et al., 2009; Bongertz, 2001; Cohen et al., 2002; Mullen et al., 2002). A incapacidade de manter essa supressão fará com que ocorra, invariavelmente, a seleção de variantes resistentes às drogas em uso (Hermankova et al., 2001; Jagodzinski et al., 2003).

Para detecção de resistência aos antirretrovirais, dois tipos de ensaios podem ser realizados: testes genotípicos, que medem a susceptibilidade ao antirretroviral e indiretamente

Autor correspondente: Lambert, A. P. F. - Rua General Neto, 315/801 - Bairro Floresta Porto Alegre - RS - Brasil - CEP.90560-020 - telefone (51) 33912217 - e-mail: analambert@gmail.com

pela detecção de mutações associadas com resistência, e testes fenotípicos, que medem a susceptibilidade diretamente (Petropoulos et al., 2000; Lucas, 2005). Ensaio genotípicos, que detectam mutações de resistência na transcriptase reversa e na protease do HIV1, são os ensaios mais utilizados para teste de resistência às drogas (Eshleman et al., 2004). A fim de avaliar a resistência aos antirretrovirais em pacientes com infecção aguda pelo HIV, a IAS (*International AIDS Society - USA*) recomenda que sejam realizados testes genotípicos em até dois anos a partir da data do diagnóstico de infecção (Hirsch et al., 2003).

Este artigo tem por objetivo traçar o perfil da resposta terapêutica aos antirretrovirais, por meio da análise dos resultados de testes de genotipagem, envolvendo crianças e adolescentes infectados pelo HIV1 no Rio Grande do Sul. O estudo possui a finalidade de demonstrar não somente as mutações sofridas pelo HIV1, como também os níveis de resistência apresentados pelos pacientes aos antirretrovirais pertencentes às classes dos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTI), Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTI) e Inibidores de Protease (IP) - amplamente utilizados na terapia antirretroviral. A relevância da pesquisa reside no fato de que muitos outros estudos sobre HIV/AIDS são realizados somente com a população adulta e dados sobre a infecção pediátrica são ainda bastante escassos. Sendo assim, este trabalho vem auxiliar a composição do perfil de infecção pediátrica no Rio Grande do Sul e, por conseguinte, no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo transversal conduzido no Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul (LACEN/RS), pertencente à Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (FEPPS/RS), Porto Alegre, RS, Brasil. O Governo do Estado do Rio Grande do Sul realiza gratuitamente o teste de genotipagem para população infectada pelo HIV. Sendo assim, o LACEN/RS foi escolhido como local para desenvolvimento desta pesquisa por ser o laboratório que realiza o maior número de teste de genotipagem no Estado.

Os testes de genotipagem que entraram no estudo foram realizados através do sequenciador ViroSeq™ Genotyping System (Abbot, São Paulo, BR). Analisaram-se todos os resultados disponíveis de testes de genotipagem, que se encontravam armazenados no banco de dados do Setor de Biologia Molecular - IBP/LACENRS, no período entre abril e setembro de 2006. Do total de 238 testes realizados, foram selecionados apenas 28 para análise. Como critério de inclusão dos testes utilizou-se a idade do paciente, que deveria ser inferior a 19 anos. As crianças e adolescentes foram divididos em três faixas etárias - divisão utilizada pelo Ministério da Saúde para realização do diagnóstico sorológico da infecção por HIV. Menores de dois anos compuseram a primeira faixa, a segunda foi composta por crianças com idades entre três e 13 anos e a terceira, pelos adolescentes entre 14 e 19 anos. Nos testes de genotipagem também foram observados os subtipos de HIV1 de cada paciente, assim como as mutações de

resistência apresentadas a cada classe de medicamentos (NRTI, NNRTI, IP). Nestes testes os medicamentos foram classificados quanto ao nível de resistência apresentado. Assim, foram divididos em: Resistência Simples, Resistência Intermediária ou Sensível.

RESULTADOS

Do total de 238 testes de genotipagem, 28 (11,8%) corresponderam a crianças e adolescentes com idades variando entre seis meses e 19 anos. A Tabela 1 apresenta a data de nascimento de cada paciente em comparação com a idade que possuía quando recebeu o diagnóstico da infecção por HIV. Também podem ser observados os esquemas terapêuticos que já foram utilizados pelos pacientes.

A variação das idades dos pacientes, quando diagnosticada a infecção por HIV, foi de alguns meses de vida até nove anos de idade. A média de idade da realização do diagnóstico de infecção por HIV foi de 2,57 anos. Relativo à classificação por idade: duas amostras (7,14%) pertenciam à primeira faixa etária e 21 amostras (75%) pertenciam à segunda. Os adolescentes que compuseram a terceira faixa etária corresponderam a cinco amostras (17,85%). O número de amostras analisadas correspondentes ao sexo feminino foi igual a 18 (64,29%), enquanto 10 amostras (35,71%) corresponderam a pacientes do sexo masculino. As idades das crianças e adolescentes do sexo feminino variaram entre oito meses e 19 anos, enquanto a variação das idades no sexo masculino foi de cinco meses a 15 anos.

Calculou-se a distribuição percentual dos subtipos dos pacientes, ilustrados na Figura 1. Todos os subtipos encontrados estão dentro do grupo M para o HIV1. O subtipo B (37%) apresentou maior prevalência, seguido pelo subtipo C (29%).

Foram identificadas as mutações mais frequentes sofridas pelo vírus HIV1 (Figura 2): relacionadas aos medicamentos NRTI, identificou-se a D67N em 14 pacientes. Outras mutações apareceram com menor frequência: K219Q, T69N, T215Y, E44D, L74I, V75I, V75A, Q151M, G33E, A62V, F116Y, D44D, K219R, L41I e T215F/Y. Em referência à classe dos NNRTI, a mutação mais frequente foi K103N (oito pacientes). As com frequência inferior a seis pacientes foram: K101E, V106M, Y181C, V108I, L100I, V79D, K103S, Y318F, Y188L, G190S e K101Q. Quanto à classe dos IP, as mutações mais frequentes foram: M36I e L63P (nove pacientes), ao passo que as encontradas com frequência inferior a quatro pacientes foram: V82A, L33F, A71T, V77I, L10V, I50V, L10I, D30N, N88D, M46L, F53L, G73C, L110F, N88S, N77I e A71I.

Na Figura 3, pode-se observar quantos pacientes desenvolveram resistência intermediária, quantos ainda são sensíveis e quantos desenvolveram resistência simples. Os medicamentos que apresentaram maior índice de resistência simples foram: classe dos NRTI - a Zidovudina e a Lamivudina com 18 pacientes; classe dos NNRTI - Nevirapina, com 16 pacientes e classe dos IP - Nelfenavir, com 12 pacientes.

Tabela 1. Perfil dos pacientes e esquemas prévios utilizados na terapia.

Paciente	Sexo	Idade	Mês/Ano de nascimento	Mês/ano do diagnóstico	Esquemas terapêuticos já utilizados
1	M	7 meses	mai/06	jul/06	NI
2	F	11 meses	set/06	jan/06	NI
3	F	4	dez/02	mar/03	ZDV+DDI*
4	F	4	out/02	mar/04	AZT+DDI+NLF*
5	F	5	dez/01	mai/02	NI
6	F	6	jul/00	jul/01	AZT+DDI/D4T+NfV+DDI/ D4T+NfV+DDI
7	F	7	ago/99	ago/00	AZT+DDI+NfV/ D4T+3TC+LPV/r
8	F	7	set/99	abr/01	AZT+3TC+NfV/ D4T+DDI+NfV/ D4T+DDI+LPV/ D4T+DDI+EFZ
9	M	7	mar/99	abr/02	AZT+DDI/ D4T+DDI+EFZ
10	M	8	ago/98	2004	AZT+DDI+EFZ*
11	M	8	ago/98	nov/99	NI
12	M	9	ago/97	ago/97	NI
13	F	9	nov/97	ago/99	AZT+3TC+NfV/ D4T+DDI+EFZ/ D4T+DDI+NfV/APV+LPV+DDI
14	M	9	mar/97	ago/00	AZT+DDI/ D4T+3TC/ D4T+3TC+NfV/ D4T+3TC+NfV+NfV
15	M	10	nov/96	set/97	NI
16	F	10	jan/96	jun/00	NI
17	F	11	jun/96	nov/98	AZT+DDI/ DHT+3TC+NfV/ DHT+DDI+NfV
18	F	12	dez/94	fev/95	NI
19	F	12	abr/94	nov/96	AZT+DDI/ AZT+3TC/ D4T+EFV+NfV/ D4T+DDI+APV/AZT+EFV+LPV
20	F	12	out/94	abr/97	AZT/ AZT+3TC/ D4T+3TC+RTV/ D4T+3TC+EFZ/D4T+3TC+NfV
21	F	12	jun/94	jun/98	AZT+DDI/ D4T+3TC+NfV
22	F	13	jul/93	jun/05	AZT+DDI+RTV/ AZT+DDI+NfV/3TC+D4T+EFZ
23	F	13	jun/93	fev/98	AZT+DDI/ AZT+3TC/ D4T+3TC+EFZ
24	M	14	jul/92	nov/99	ZDV+DDI+NfV/D4T+3TC+NfV/ D4T+DDI+LPVR
25	M	15	nov/91	fev/94	AZT/ AZT+DDI/ AZT+3TC/ AZT+3TC+RTV/ D4T+3TC+SQV
26	F	15	mai/91	ago/97	AZT+DDI/ D4T+DDI/ D4T+DDI+NfV/ D4T+DDI+NfV+NfV
27	M	15	jul/91	ago/00	AZT+DDI+NfV/ AZT+DDI+RTV/ Biovir+EFZ
28	F	19	nov/87	nov/87	AZT+DDI/ D4T+3TC+RTV/ D4T+3TC+EFZ/ D4T+DDI

*Pacientes sem terapia prévia; NI- esquema terapêutico não informado, AZT- Zidovudina, DDI- Didanosina, D4T- Estavudina, NfV- Nelfinavir, 3TC- Lamivudina, LPV- Lopinavir+Ritonavir, NPV- Nevirapina, EFV- Efavirenz, APV- Amprenavir, DHT- Dihidrotestosterona, RTV- Ritonavir, ZDV- Zalcitabina, SQV- Saquinavir

Subtipos e variante

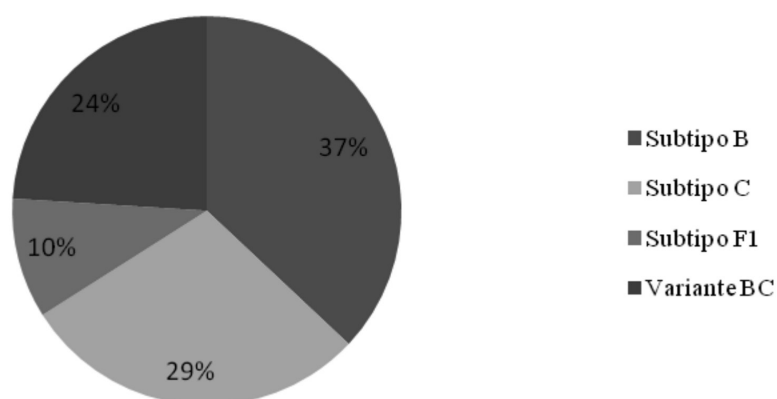


Figura. 1 Frequência dos subtipos e variante encontrados em crianças e adolescentes infectados pelo HIV1.

Mutações induzidas pelas diferentes classes de medicamentos antirretrovirais

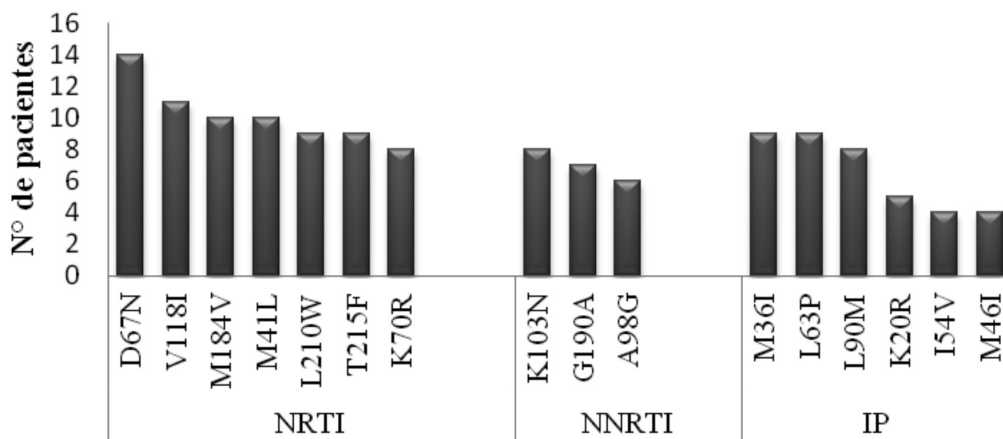


Figura. 2 Mutações que apareceram com maior frequência dentro da classe de medicamentos antirretrovirais. NRTI- Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa, NNRTI- Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa e IP- Inibidores de Protease.

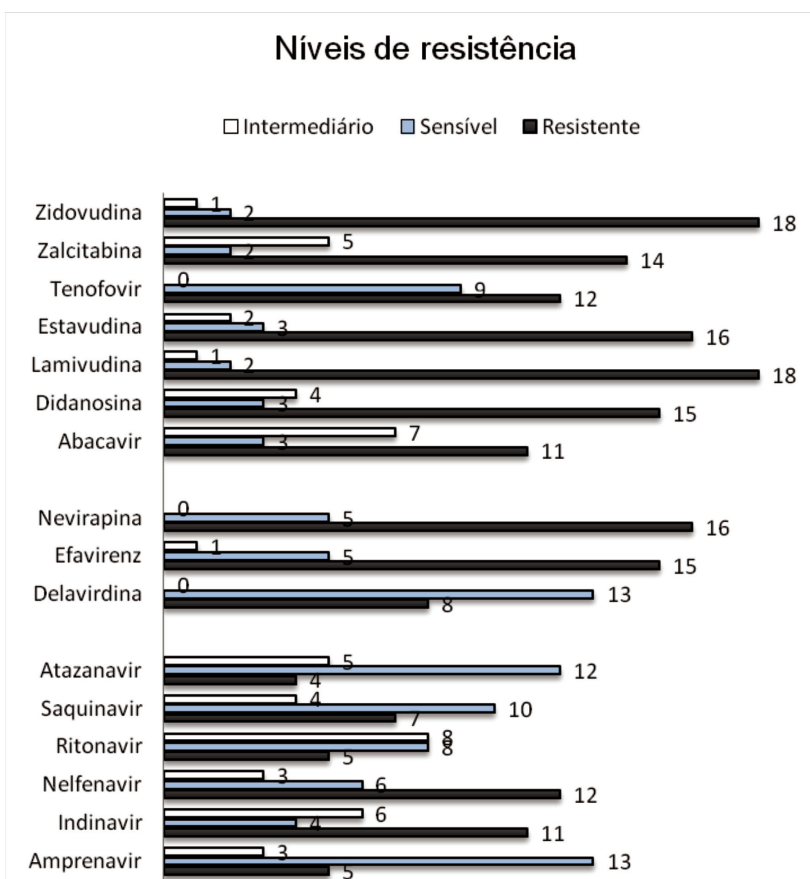


Figura. 3 Frequência dos níveis de resistência às classes dos NRTI, NNRTI e IP em relação ao número de crianças e adolescentes infectados pelo HIV1. Os números representam a quantidade de pacientes que desenvolveram resistência intermediária, susceptibilidade e resistência simples às diferentes classes de antirretrovirais. NRTI- Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa, NNRTI- Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa e IP- Inibidores de Protease

DISCUSSÃO

Em nosso país e países limítrofes, como Argentina, pode ser observada uma proporção importante do subtipo F do HIV1. Segundo Brindeiro e colaboradores, no sul do Brasil, ao contrário do observado no restante das Américas, existe a prevalência do subtipo C, bem como um crescente aumento deste subtipo no Rio de Janeiro e São Paulo (Brindeiro et al., 2003).

No presente estudo, o subtipo B foi encontrado como prevalente, representando 37% dos pacientes analisados. Este resultado foi semelhante ao encontrado por Machado et al., em 2004, no Rio de Janeiro. O subtipo B prevalece no Brasil, mas outros subtipos como o F1, C e D já foram descritos (Cerqueira et al., 2004). No entanto, sabe-se atualmente que a distribuição dos subtipos de HIV1 é bastante complexa e dinâmica em nosso país (Sabino et al., 1996; Brígido et al., 2007).

O principal objetivo da terapia antirretroviral é conseguir manter a máxima supressão da replicação viral, ou seja, manter ou atingir níveis e percentagens normais de linfócitos T CD4⁺ (Win et al., 2011). Quando isto não ocorre, acontece a falha terapêutica, ou falha virológica, definida pela impossibilidade do alcance ou da manutenção de uma carga viral indetectável (Hermankova et al., 2001; Nachega et al., 2007). Uma consequência indesejada da terapia antirretroviral é a seleção de variantes virais mutantes, que levam a uma diminuição da susceptibilidade aos medicamentos utilizados na terapia antirretroviral (Mocroft et al., 2003). Pesquisas recentes sugerem que uma nova infecção por uma cepa viral já resistente aos medicamentos antirretrovirais tem impacto negativo na resposta ao tratamento inicial e também diminui o tempo em que se detecta a primeira falha virológica (Little et al., 2002). O desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais é fator impactante no tratamento de indivíduos infectados pelo HIV, pois pode levar à resistência cruzada com outros antirretrovirais de mesma classe (Wensing & Boucher, 2003; de Oliveira et al., 2008). Pessoas infectadas pelo vírus que se apresentem resistentes aos medicamentos utilizados na terapia antirretroviral têm opções de tratamento diminuídas e podem apresentar também uma pobre resposta terapêutica (Jagodzinski et al., 2003).

De modo geral, observamos que os pacientes apresentaram altos índices de resistência simples à terapia antirretroviral e as mutações induzidas pelos medicamentos das classes dos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTI), Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTI) e Inibidores de Protease (IP) foram as mesmas relatadas nos estudos de Machado et al., 2004, no Rio de Janeiro e Machado et al., 2005, em São Paulo - ambos envolvendo uma população composta por crianças e adolescentes HIV1 positivos.

Observou-se que os medicamentos Zidovudina (AZT) e Lamivudina (3TC) estavam presentes na maioria dos esquemas terapêuticos (Tabela 1) e foram justamente os que apresentaram maior frequência de resistência simples. De forma oposta, e conforme o esperado, verificou-se que os medicamentos Tenofovir (TDF) e Delaviridina (DLV), que não fizeram parte dos esquemas terapêuticos, foram os que apresentaram os menores níveis de resistência simples. A Delaviridina (DLV) e o Amprenavir (APV), também

pouco utilizados na terapia, apresentaram-se como os mais sensíveis.

Como justificativa para estes resultados, Hermankova et al., 2001 e Jagodzinski et al., 2003 afirmam que a ocorrência de falha terapêutica levará invariavelmente à seleção de variantes resistentes às drogas que estão sendo utilizadas na terapia. Observou-se que as mutações de resistência aumentaram proporcionalmente à frequência de utilização de determinado antirretroviral. Em seu estudo, Sayer et al., 2003 afirma que a não supressão completa da replicação viral, em vigência de esquemas combinados de antirretrovirais, pode resultar em um complexo de mutações de resistência a uma ou mais drogas, além de resistência cruzada a agentes antirretrovirais que não tenham sido usados pelo paciente e que poderiam ser alternativas de tratamento. Wensing & Boucher, 2003 relataram que o desenvolvimento de resistência a um antirretroviral específico pode levar à resistência cruzada com outros de mesma classe. É possível que isto possa ter ocorrido com três pacientes envolvidos neste estudo, visto que apresentaram falha terapêutica no primeiro esquema terapêutico que lhes foi administrado. Acredita-se que eles tenham sido infectados com cepas de HIV1 já resistentes, uma vez que, segundo Little et al., 2002, pacientes que apresentam infecção viral por cepas já resistentes tem impacto negativo na resposta ao tratamento inicial, além de diminuir o tempo em que se detecta a primeira falha virológica (Little et al., 2002).

Assim, conclui-se que o sucesso do tratamento com antirretrovirais torna-se desafiador, à medida que a capacidade do vírus HIV de adquirir mutações de resistência aos medicamentos antirretrovirais ocorre com maior velocidade que o lançamento de novas drogas antirretrovirais no mercado. Pode-se dizer que se faz necessária a combinação de medicamentos das diferentes classes de antirretrovirais para que se obtenha sucesso na terapia. Levando em conta a vulnerabilidade destas populações, os testes de genotipagem são de grande valia na escolha dos medicamentos mais eficazes para o tratamento. Com efeito, este trabalho auxilia a composição do perfil da infecção pediátrica de HIV no Rio Grande do Sul e, por consequência, no Brasil. Este estudo pode servir às políticas públicas de saúde, direcionando ações específicas para prevenção e obtenção do sucesso no tratamento de pacientes com AIDS.

ABSTRACT

Profile of therapeutic response to antiretroviral drug treatment among HIV1-infected children and adolescents in Rio Grande do Sul

In the late 80s, many women began to contract the HIV virus; this fact began to change the profile of AIDS epidemic in Brazil. However, many studies of HIV/AIDS are performed only on the adult population and data on pediatric HIV infection are still quite scarce. The aim of this cross-sectional study was to outline the response of the HIV infection to antiretroviral therapy in a population composed of children and adolescents. The work involved analyzing the results of virus genotyping assays, available in the database

of the Section of Molecular Biology of the Central State Laboratory of Rio Grande do Sul (LACEN-RS). Subtype B was the most prevalent, followed by subtype C. Through genotyping, it was possible to observe some antiretroviral resistance mutations. The mutations that occurred most frequently were D67N and V118I, which confer resistance to medications of the class of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI). The highest observed frequencies of resistance were to Zidovudine and Lamivudine. The identification of resistance mutations is of great relevance in the choice of drugs that will be used to treat a particular patient, to maximize the chance of a successful therapy.

Keywords: Antiretrovirals. HIV antigens. Mutation.

REFERÊNCIAS

- Almeida FJ, Berezin EN, Rodrigues R, Sáfadi MAP, Armoni MV, Oliveira C, Brígido LFM. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV1 – infected children . *J Pediatr*. 2009;85(2):104-9.
- Bongertz V. Vertical human immunodeficiency virus type 1 HIV1 - transmission - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(1):1-14.
- Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, Morgado MG, Pires IL, Brígido L, Dantas MC, Barreira D, Teixeira PR, Tanuri A. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*. 2003;17:1063-9.
- Brígido LF, Nunes CC, Oliveira CM, Knoll RK, Ferreira JL, Freitas CA, et al. HIV type 1 subtype C and CR1 recombinants prevail at the cities with the highest AIDS prevalence rate in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:1579-86.
- Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras de Med Trop*. 2000;34(2):207-17.
- Cerqueira, DM, Amorim RMS, Silva RR, Câmara GNL, Brígido MM, Martins CRF. Antiretroviral Resistance and Genetic Diversity of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolates from the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;98(8):877-82.
- Cohen NJ, Oram R, Elsen C, Englund JA. Response to changes in anti-retroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus – infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(7):647-53.
- Oliveira CM, Almeida FJ, Rodrigues R, Crozatti M, Vazquez CM, do Socorro Carneiro Ferrão M, et al. High frequency of BF mosaic genomes among HIV-1-infected children from Sao Paulo, Brazil. *Arch Virol*. 2008;153(10):1799-806
- Eshleman SH, Hackett J Jr, Swanson P, Cunningham SP, Drews B, Brennan C, Devare SG, Zekeng L, Kaptue L, Marlowe N. Performance of the Cera Diagnostics ViroSeq HIV-1 Genotyping System for sequence-based analysis of diverse human immunodeficiency virus type 1 strain. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2711-7.
- Hermankova M, Ray SC, Ruff C, Powell-Davis M, Ingersoll R, D'Aquila RT viral load of <50 copies/mL receiving combination therapy. *JAMA*. 2001;286(2):196-207.
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society–USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003;37:113-28.
- Jagodzinski LL, Cooley JD, Weber M, Michael NL. Performance characteristics of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping systems in sequence-based analysis of subtypes other than HIV-1 subtype B. *J Clin Microbiol*. 2003;41(3):998-1003.
- Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002;347:385-94.
- Lucas GM. Anti-retroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(4):313-26.
- Machado DM, Fernandes SC, Succi RCM, Freire WS, Pannuti CS, Gouveia AB, Levi JE, Diaz RS. Analysis of HIV 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (HAART). *Inst Med Trop*. 2005;47(1):1-5.
- Machado ES, Lambert JS, Afonso AO, Cunha SM, Oliveira RH, Tanuri A, Sill AM, Soares MA. Overview of genotypic and clinical profiles of human immunodeficiency virus type 1-infected children in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Braz Acad Scienc*. 2004; 76(4):727-41.
- Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional DST-AIDS. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª ed. Brasília (DF); 2005.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362(9377):22-9.
- Mullen J, Leech S, O'Shea S, Chrystie IL, Du Mont G, Ball C, Sharland M, Cottam F, Zuckerman M, Rice P, Easterbrook P. Anti-retroviral drug resistance among HIV-1 infected children failing treatment. *J Med Virol*. 2002;68(3):299-304.
- Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg I, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Int Med*. 2007;146(8):564-73.
- Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, Lie YS, Wrin T, Huang W, Tian H, Smith D, Winslow GA, Capon DJ, Whitcomb JM. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44 (4):920- 8.

Programa Nacional de DST e AIDS [website]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>. [citado 2011 set. 09].

Sabino EC, Diaz RS, Brigido LF, Learn GH, Mullins II, Reingold AL, Duarte AJ, Mayer A, Busch MP. Distribution of HIV1 subtypes seen in AIDS clinic in São Paulo city, Brazil. *AIDS*. 1996;10(13):1579-84.

Sayer DC, Land S, Gizzarelli L, French M, Hales G, Emery S, Christiansen ST, Dax EM. Quality assessment program for genotypic anti-retroviral testing improves detection of drug resistance mutations. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):227-36.

UNAIDS. Aids epidemic update: december 2008 [online]. Geneva – Switzerland. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf.

UNAIDS and UNICEF. Children: The Missing face of Aids: October, 2005. Launch Global Campaign to Invigorate Action for the millions of children Affected by HIV/Aids [on line]. New York – USA. Available from: http://www.unicef.org/media/media_29392.html. [cited 2011 April 04].

Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistance HIV. *AIDS Rev*. 2003;5(3):140-55.

Win MM, Maek-a-nantawat W, Phonrat B, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S. Virologic and Immunologic Outcomes of the Second-Line Regimens of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients in Thailand. *J Intern Assoc Physic in AIDS Car*. 2011;10(1)57-63.

Recebido em 25 de maio de 2011.

Aceito para publicação em 20 de dezembro de 2011.

