

Pós-CROI Pediatria 2024

Sidnei Rana Pimentel

CRT IST/aids

2024

CRM 84870 / RQE: 26.128

Declaração de Conflitos de Interesses

De acordo com a Resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e RDC 102/2000 da ANVISA, compartilho meus conflitos de interesse:

Médico de Referência em Genotipagem para a Pediatria;

Membro do Comitê de Liberação de Drogas de 3ª Linha da Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo;

Membro do Comitê Técnico Assessor para Tratamento Antirretroviral em Crianças e Adolescentes do DATHI/SVSA/MS

Particpei de Advisory Board para a Abbott;

Ministrei aulas para a Boehringer, MSD, Janssen, GSK;

Escrevi artigo em revista para a Roche.

Temas Principais

- TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (9/9)
 - EFEITOS ADVERSOS (3/7)
 - ESTUDOS DE CURA (4/7)

ANTIRRETROVIRAIS

ODYSSEY 192-Week Follow-Up Evidences Superior Efficacy of DTG for Children on First/Second-Line ART

- ODYSSEY demonstrou eficácia superior em 96 semanas para dolutegravir (DTG) + 2ITRNs versus tratamento padrão (TP, 77% de efavirenz **de primeira linha**, 96% de IP potenciado de **segunda linha**) em crianças iniciando tratamento de primeira linha (ODYSSEY A) ou segunda linha (ODYSSEY B). Durante 3 anos adicionais de acompanhamento estendido na África e na Tailândia, as crianças em TP mudaram para DTG seguindo as diretrizes nacionais.
- 792 crianças foram randomizadas (392 DTG, 400 TP); mediana de idade 11,4 anos e peso 29kg.
- Dados disponíveis de 683 crianças (349 DTG, 334 TP)
- Acompanhamento médio foi de 5,5 anos.

- 76(19%) DTG vs. 129 (32%) participantes do TP apresentaram falha no tratamento em 192 semanas ($p < 0,001$).
- Os efeitos do tratamento foram semelhantes na primeira e na segunda linha: melhora do CD4, morte e eventos adversos graves.
- Ao final do acompanhamento, 309 (77%) braço TP mudaram para DTG; 297 (95%) do braço DTG permaneceram em DTG.
- 248/275 (90%) participantes do TP que mudaram para DTG foram suprimidos virologicamente.
- **A eficácia superior da TARV baseada em DTG versus TP foi mantida até 192 semanas em crianças que iniciaram TARV de primeira ou segunda linha. Em média, por cada oito crianças tratadas com DTG versus TARV alternativa, será evitada uma falha no tratamento.**

Single-Dose PK/Safety of DTG-Dispersible Tablets in Neonates Supports Multi-Dosing: Petite-DTG Study

- PETITE-DTG é um estudo de fase I/II, aberto, de centro único e em dois estágios em andamento na África do Sul que avalia a farmacocinética e a segurança do DTG-DT em recém-nascidos a termo (peso ao nascer ≥ 2 kg).
- Estágio 1: uma dose única de 5 mg de DTG-DT foi administrada a 8 neonatos entre ≥ 14 e < 28 dias de vida (Coorte 1A) seguido por avaliações intensivas de farmacocinética e segurança. Após nenhum sinal de segurança ter sido observado, 8 recém-nascidos adicionais receberam uma dose única de 5 mg de DTG-DT com < 14 dias de vida (Coorte 1B), seguida por avaliações farmacocinéticas e de segurança idênticas.
- Mediana do peso ao nascer: 3,1kg.

- Nenhum evento adverso (EA) de grau ≥ 3 foi relatado e nenhum EA foi relacionado ao DTG. Um neonato necessitou de hospitalização por erupção cutânea.
- O clearance do DTG aumentou rapidamente após o nascimento, com uma alteração de aproximadamente 6 vezes entre o dia 1 e o 14 de vida.
- Doses únicas de 5 mg de DTG-DT foram seguras em neonatos. Devido ao clearance lento do DTG no início da vida, 5 mg q24 **não foi ideal desde o nascimento.**
- **No Estágio 2, serão avaliadas a segurança e a farmacocinética de 5 mg de DTG q48 durante as primeiras 2 semanas de vida, seguidas de q24 até 28 dias de vida. Tanto o DTG-DT quanto o filme dispersível oral de 5 mg DTG recentemente aprovado serão investigados.**

Population Pharmacokinetics of ABC/DTG/3TC FDC to Support Dosing in Peds With HIV-1: IMPAACT 2019

- DFC contendo abacavir (ABC), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG) 1x/dia foram aprovadas nos EUA para adultos e crianças com HIV com peso ≥ 6 kg (comprimido dispersível (DT) e comprimidos).
- Esta análise avaliou a capacidade dos modelos farmacocinéticos da população pediátrica (PopPK) para ABC, DTG e 3TC previamente desenvolvidos usando múltiplas formulações para descrever e prever dados farmacocinéticos em crianças pequenas usando formulações DT e de comprimidos de ABC/DTG/3TC FDC no estudo IMPAACT 2019.
- **Este estudo confirma a dosagem de FDC ABC/DTG/3TC para DT e comprimidos usando dados farmacocinéticos coletados no IMPAACT 2019, apoiando a dosagem de ABC/DTG/3TC FDC em crianças com peso ≥ 6 kg.**

A Single Once Daily ABC/DTG/3TC Tablet Predicts Safe and Effective Exposures in Children 3 to

- Abacavir (ABC)/dolutegravir (DTG)/lamivudina (3TC) é DFC aprovado para adultos e crianças com HIV com peso ≥ 6 kg e idade ≥ 3 meses. Avaliamos se o comprimido dispersível (DT) ABC/DTG/3TC (60 mg/5 mg/30 mg) 1x/dia atingiria metas terapêuticas em crianças com peso entre 3 e < 6 kg (com idade ≥ 4 semanas).
- **As exposições previstas ao medicamento apoiam o uso potencial de um único FDC de ABC/DTG/3TC DT em bebês com peso entre 3 e < 6 kg (com idade ≥ 4 semanas), com eficácia e segurança esperadas para serem comparáveis a estudos pediátricos anteriores em crianças ≥ 6 kg.**
- A opção de tratamento com comprimido único uma vez ao dia pode ser uma solução prática para bebês com diagnóstico precoce de HIV.

Pharmacokinetics of Once-Daily DTG/3TC FDC in Children Living With HIV: D3/PENTA21 Sub-Study

- Subestudo de farmacocinética (PK) do D3/Penta21 está avaliando as concentrações de DTG e 3TC em crianças e adolescentes, previamente suprimidos em um regime de primeira linha de três medicamentos, que mudaram para um DFC de DTG/3TC.
- Crianças elegíveis com idade entre 2 e <15 anos e peso entre 6 e <40 kg receberam comprimidos dispersíveis de 5/30 mg de DTG/3TC (DT) ou comprimidos revestidos 50/300 mg (padrão). Crianças na faixa de peso de 10-<14kg tomaram 20/120mg DT; 14-<20kg: 25/150mg DT; 20-<25kg: 30/180mg DT ou 50/300mg padrão; 25-<40kg: 50/300mg padrão. Sete amostras de sangue foram coletadas em estado estacionário após um jejum noturno em t=0 e 1, 2, 3, 4, 6 e 24 horas após a administração.

- Os resultados farmacocinéticos preliminares demonstram que as concentrações de DTG e 3TC após a administração de 1 DFC de DTG/3TC em CVHIV com supressão virológica são comparáveis com estudos farmacocinéticos pediátricos anteriores de DTG (ODYSSEY) e 3TC (IMPAACT2019). Como esperado, devido a uma dose/kg mais elevada na faixa de 20-25kg no grupo padrão em D3/Penta 21 em comparação com IMPAACT2019, (300mg vs 180mg), foram observadas exposições aumentadas a 3TC. Aguardam-se mais dados farmacocinéticos e de segurança.

Resistance in Young Children Newly-Diagnosed With HIV in Western Cape, South Africa

- Análise de testes de resistência em CVHIV <3 anos, recém-diagnosticados com HIV em Western Cape, África do Sul (julho de 2021 a outubro de 2022) que (1) adquiriram o HIV através de possível transmissão pela amamentação de mães que receberam TARV (qualquer regime) durante a gravidez/pós-parto e/ou (2) foram expostos a inibidores de protease (IPs) ou inibidores de integrase (INIs) no útero. A possível transmissão pela amamentação foi definida como um teste carga viral positiva com idade >28 dias, que ocorreu após um teste anterior de carga viral negativa.

- Incluídas 135 CVHIV recém-diagnosticados HIV com testes de resistência, dos quais 91% (123) tiveram possível transmissão pela amamentação. A maioria das mães iniciou TARV antes da gravidez (77%) e foram expostas a ≥ 3 classes de TARV antes do diagnóstico infantil (66%). No geral, 58% das CVHIV (78/135) tiveram mutações de resistência detectadas e 15% daqueles com mutações (12/78) tiveram mutações em mais de uma classe. Mutações associadas aos ITRNNs foram comuns (73/78; 94%). Mutações associadas aos ITRNs, INIs e IPs foram encontradas em 18% (14/78), 3% (2/78) e 1% (1/78) das CVHIV com mutações, respectivamente.

- Uma criança com transmissão através da amamentação apresentou resistência de alto nível a INI e ITRNN detectada aos 18 meses de idade no momento do diagnóstico de HIV (mutações E138K, G118R e K103N) - a mãe mudou havia mudado a TARV baseada em efavirenz para dolutegravir 13 meses após o parto.
- **A prevalência de resistência pré-tratamento aos INIs em CVHIV é provavelmente muito pequena, mas é necessária vigilância futura. Há necessidade de mais estudos longitudinais com resultados pareados de resistência mãe-bebê.**

Emerging Dolutegravir Resistance Among Children Being Investigated for Treatment Failure in Malawi

- Malawi mudou a TARV pediátrica de 1ª e 2ª linha de IP/r e ITRNN para regimes baseados em dolutegravir (RBD) em 2020. Em 2022, mais de 98 % de crianças que vivem com HIV (CVHIV) estavam em RBD.
- Estudo transversal em 19 clínicas selecionadas aleatoriamente do país, de novembro/2022 a março/2023. Incluímos CVHIV <15 anos, em RBD ≥ 9 meses, retornando à clínica após um período anterior carga viral (CV) elevada ≥ 1000 cps/ml e ter concluído pelo menos 1 sessão de aconselhamento intensivo de adesão - 1 amostra de plasma foi obtida para novo teste de CV e se CV ≥ 1000 cps/ml, foram genotipadas.

- Das 297 CVHIV retestadas para CV, 43,1% (128/297) permaneceram não suprimidos. Das 128 CVHIV que permaneceram não suprimidos, 97,7% (125/128) foram genotipados com sucesso para mutações (DRMs). Para aqueles genotipados com sucesso, a idade média foi de 10 anos (IQR 5-13); 58% eram do sexo masculino, o tempo médio desde o início da TARV foi de 5,4 anos; o tempo mediano de DTG foi de 1,5 anos; e **89% tinham experiência em TARV no início do DTG**. A prevalência ponderada de alto nível de resistência ao DTG entre crianças com falência virológica foi de 15,5%. As principais DRMs para DTG mais comuns foram R263K (10), E138K/A (5), S147G (4) e G118R (4). **A resistência a qualquer ITRN foi de 41,1%; para qualquer ITRNN foi de 65,0%, (IC 95%: 53,8-76,2); e qualquer IP foi de 5,2% (IC95%: 0,0-12,2).**

- **Entre as CVHIV do Malawi com falência virológica confirmada em uso de RBD, a prevalência de mutações ao DTG DRM foi de 15,5%, duas vezes superior aos 8,5% encontrados num estudo paralelo entre adultos do Malawi. A prevalência de DRM para IP foi rara. Estes resultados coletivos levantam preocupações sobre o tratamento futuro eficaz do HIV, uma vez que não existem atualmente opções alternativas convenientes de TARV de 2ª ou 3ª linha para esta população.**

Long-Acting Cabotegravir Plus Rilpivirine In Adolescents With HIV: Week 24 IMPAACT 2017(MOCHA) Study

- O estudo IMPAACT 2017 (MOCHA [Mais opções para crianças e adolescentes] tem como objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética (PK) desta combinação em adolescentes com supressão virológica (RNA do HIV-1 < 50 c/mL). Aqui apresentamos dados de farmacocinética e segurança da Semana 24 e dados de segurança disponíveis após a Semana 24.
- Ensaio de Fase I/II, aberto e não comparativo, de adolescentes com supressão virológica (12 a <18 anos de idade; ≥ 35 kg) do HIV que mudaram da TARV pré-estudo para 4 semanas de CAB + RPV oral diário seguido por 600 mg de CAB LA e 900 mg de RPV LA IM a cada 2 meses. A 1ª e a 2ª injeções tiveram um intervalo de 4 semanas, com injeções subsequentes a cada 8 semanas.

- 144 participantes foram incluídos em 18 locais de 5 países. A idade média foi de 15 anos, índice de massa corporal 19,5 kg/m², peso 48 kg, 49% homens e 74% negros ou afroamericanos.
- A maioria dos participantes recebeu ≥ 1 injeção (142/144) e completou a visita da Semana 24 (141/144); a duração média do estudo foi de 56 semanas. Não ocorreram mortes ou eventos adversos (EAs) que levaram à descontinuação do medicamento em estudo; não ocorreu nenhum EA grave atribuível ao produto em estudo.
- Até a semana 24, 16/144 (11%) tiveram EA \geq Grau 3, sendo os mais comuns aumentos na CPK (n=6) e na pressão arterial sistólica (n=3); nenhum desses EAs que não sejam de reação no local da injeção (ISR) foram considerados relacionados ao medicamento do estudo.

- Para todos os dados de segurança, 49/142 (35%) participantes relataram uma ISR, a maioria (86%) das ISR foram resolvidas em 7 dias e foram de Grau 1 (91%). Dois dos 144 (1%) participantes tiveram um EA relacionado ao medicamento \geq Grau 3 (dor e abscesso no local da injeção [n=1]; abscesso no local da injeção [n=1]).
- O resultado da gravidez única indesejada em uma participante do estudo foi um nascido vivo saudável.
- Não houve falha virológica até a Semana 24. A mediana das concentrações pré-dose da Semana 24 para CAB e RPV foram semelhantes aos dos adultos.
- Um participante apresentou baixa concentração de CAB na Semana 24.

Emerging Integrase Resistance in the Perinatal Virtual Clinic: The Need for Protease Inhibitors

- A clínica virtual perinatal (CVP) é um fórum multidisciplinar mensal que analisa decisões complexas de gestão para crianças e adolescentes que vivem com HIV (CAVHIV) encaminhados de países de rendimento elevado (PAR) e de rendimento baixo/médio (MIC). Nós investigamos a prevalência de mutações emergentes de resistência a inibidores da integrases (INI-DRMs) necessitando de regimes baseados em inibidores de protease (IP).
- Revisão de 5 anos de casos encaminhados da CVP entre outubro de 2018 a setembro de 2023.
- Foram discutidos 341 CAVHIV; 51 (15%) de MIC, 106 (31%) com falência virológica (FV), dos quais 96 (91%) tinham sequências de resistência disponíveis. 17/96 (18%) tinham INI-DRMs, mediana idade 11 anos, peso 24kg, CD4 430 células/ul e CV 35.000c/ml.
- Seis tinham diagnóstico atual de AIDS e 4 faziam terapia antimicobacteriana concomitante. 15/17 estavam em TARV de 2^a/3^a linha com ITRNs + dolutegravir (DTG) (7), raltegravir (4), DTG e darunavir/ritonavir (DTG-DRV/r) (4).

- Um adolescente apresentou falha de primeira linha com lamivudina (3TC)/abacavir (ABC)/DTG com E138K, S147G, Q148R, N155H, M184V (alto nível de resistência ao DTG e 3TC) após 5 anos.
- Um segundo suprimido com 3TC/ABC/Nevirapina durante 11 anos foi modificado para 3TC/ABC/DTG, mas falhou 4 anos mais tarde com um R263RK (DTG-R intermédio).
- As recomendações de CVP foram para tenofovir (TXF) + lamivudina ou emtricitabina em 5, com DRV/r (17), duas vezes ao dia em 6, com DTG 2x/dia (6) e novos agentes procurados em 2.
- Conclusões: **A resistência aos INIs está emergindo em CAVHIV, mais comumente em indivíduos altamente experientes em tratamento de L/MIC. Isto destaca a necessidade global de acesso a DRV/r, TXF e novas classes, incluindo formulações para crianças <35kg.**

EFEITOS ADVERSOS

Cardiometabolic Risks and Complications: Adolescents and Young Adults With Perinatally Acquired HIV

- A expansão da TARV reduziu drasticamente as taxas de mortalidade e morbidade pediátrica por HIV. As CVHIV perinatal vivem até à adolescência e idade adulta, de modo que os adolescentes representam agora a maior população crescente que vive com o HIV.
- Existem desafios contínuos na determinação do risco de comorbilidades cardiometabólicas em adolescentes e adultos jovens com HIV, e os seus fatores de risco diferem em comparação com adultos com HIV adquirido horizontalmente.

- Os dados sugerem evidências de complicações cardiometabólicas subclínicas em CAVHIVP no contexto da TARV mais recente e incluem:
- 1) Cardiovasculares: evidências de anomalias cardíacas funcionais, doença vascular subclínica e disfunção endotelial;
- 2) Metabólico: evidências de alterações nos tecidos adiposos, dislipidemia e resistência à insulina.
- Além disso, a exposição prévia a análogos da timidina continua a causar aumento do risco de complicações metabólicas nesta população.
- Mais estudos são necessários para compreender o risco a longo prazo e as estratégias de gestão em CAVHIVP para prevenir complicações e evitar diabetes e doenças cardiovasculares.

Low Bone Density Accrual and Increased Inflammation in Zimbabwean Adolescents With Perinatal HIV

- Viver com HIV está associado a déficits de densidade óssea, aumentando o risco de fraturas. Nós investigamos o efeito do HIV no acúmulo de densidade óssea ao longo de um ano e em biomarcadores inflamatórios relevantes para a formação de osteoclastos em crianças e adolescentes peripuberais com e sem HIV perinatal.
- De 2018 a 2020, CAVHIV clinicamente saudáveis em TARV durante pelo menos 2 anos, com idades entre os 8 e os 16 anos, foram recrutadas em clínicas de HIV, assim como crianças de idades semelhantes sem VIH (CVSHIV) de escolas próximas em Harare, Zimbabue.
- DEXA foi realizada no início do estudo e aos 12 meses, quantificando o conteúdo mineral ósseo do corpo, ajustado pela altura, para massa magra (TBLH-BMC) e densidade mineral óssea aparente da coluna lombar ajustada pelo tamanho (LS-BMAD). Os níveis plasmáticos basais de PCR, sCD14, TNF α , IL-6, IL-17 α , IL-18, IL-10 e IFN λ foram medidos.

- Foram incluídas 275 CAVHIV (média 12,6 anos, 134[49,6%] meninas) e 283 CVSHIV (12,7 anos, 149[50,4%] meninas) no início do estudo. Nenhuma morte foi relatada, mas 19% perderam acompanhamento. Os regimes de TARV incluíam um ITRNN (70%) ou um IP (29%).
- O HIV foi associado a prejuízos nos ganhos de densidade óssea, particularmente entre os homens. Enquanto as mulheres com e sem VIH tiveram ganhos de densidade óssea semelhantes, os homens que vivem com VIH ganharam menos massa magra em corpo total e massa de coluna lombar em comparação com homens sem HIV. Viver com HIV foi associado a níveis mais elevados de um componente que representa IL-18, PCR, sCD14 e TNF α tanto para mulheres quanto para homens.
- Conclusões: **As crianças que vivem com HIV em TARV têm uma acumulação de densidade óssea prejudicada e um aumento da inflamação. Mais investigações estão em andamento sobre o efeito de uma maior inflamação no pico de massa óssea entre esta população.**

Metabolomic Signature in Youth With Perinatally Acquired HIV and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

- A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura, produzindo inflamação e lesão hepatocelular. A ativação imunitária persistente e a inflamação crônica em resposta à infecção pelo HIV podem ser fatores subjacentes, reconhecidas como causa de doença hepática, embora atualmente o diagnóstico e o tratamento sejam um desafio.
- Especificamente, as alterações metabolômicas e os biomarcadores associados a esta patologia são pouco estudados em pessoas com HIV adquirido perinatalmente (PHIV).
- Os ácidos biliares e lipídios plasmáticos foram analisados na coorte do estudo composta por 29 jovens vivendo com HIV sob supressão viral pela TARV, dos quais 10 apresentaram DHGNA e 19 não (controle). Um Ultrassom específico foi usado para determinar a condição de DHGNA.

- A coorte do estudo PHIV foi composta principalmente por mulheres com idade mediana de 18 anos. O índice de massa corporal foi maior no grupo DHGNA (23,25 Kg/m²) do que no controle (19 Kg/m²) (P=0,051). Curiosamente, 30% dos pacientes com DHGNA estavam acima do peso e 10% apresentavam obesidade, enquanto apenas 5,3% estavam acima do peso no controle. O índice de esteatose hepática (HSI) foi significativamente aumentado no grupo DHGNA (33,95) em comparação ao controle (27,95) (P = 0,017). Concentrações circulantes de ácido ursodesoxicólico (UDCA) e oito espécies lipídicas diferentes (diglicerídeos (DG) 36:3 e triglicerídeos (TG) 53:4, TG54:4, TG54:5, TG52:4, TG52:5, TG52:3, e TG56:7) estavam significativamente aumentados em PHIV apresentando DHGNA. Análises aleatórias identificaram UDCA, TG56:7 e TG54:5 como os metabólitos plasmáticos que melhor diferenciam ambos os grupos, embora o TG56:7 tenha obtido o melhor poder discriminatório para identificar DHGNA.
- **Um painel contendo UDCA, TG56:7 e TG54:5 em combinação com HSI poderia ser um bom biomarcador preditivo para identificar indivíduos em risco de DHGNA entre PHIV**

ESTUDOS DE CURA DO HIV

ART-Free HIV-1 Remission in Very Early Treated Children: Results From IMPAACT P1115

- O início muito precoce da TARV pode limitar o estabelecimento de reservatórios de HIV em neonatos, permitindo potencialmente a remissão sem TARV. Descrevemos 6 crianças que receberam TARV baseada em NVP e IP muito precocemente e foram submetidas à interrupção analítica do tratamento (ATI) no IMPAACT P1115 para avaliar a remissão.
- 54 bebês com HIV in utero (confirmados por 2 cargas virais positivas) iniciaram a TARV dentro de 48 horas após o nascimento e receberam o regime do estudo (2 ITRNs + NVP com LPV/r adicionado posteriormente) por até 294 semanas.
- Critérios de elegibilidade para ATI: supressão virológica sustentada a partir de 48 semanas + DNA proviral negativo, CD4 normal e ELISA de 4ª geração anti-HIV NEGATIVO.
- Após ATI: monitoramento clínico, virológico e imunológico frequente.

- Remissão: nenhuma CV POSITIVA por ≥ 48 semanas sem TARV.
- TARV foi retomada após recuperação viral (QUALQUER VALOR de CV detectada).
- Níveis plasmáticos de ARVs foram avaliados retrospectivamente para confirmar a ausência de ARV durante a ATI.
- 6 crianças foram submetidas a ATI com idade média de 5,5 anos.
- 3/6 alcançaram a remissão definida pelo estudo, um até 80 semanas de ATI, quando ocorreu o rebote viral (299.538 cp/mL). Os outros dois alcançaram remissão permanecem em ATI (>48 e >60 semanas). Uma quarta criança permanece em ATI (>44 semanas). Duas crianças tiveram rebote viral 3 e 8 semanas após ATI. Os primeiros valores disponíveis de RNA e DNA do HIV-1 variaram de 96 a >5 milhões de cp/mL e de não detectado a 130 cps. A criança com 80 semanas de remissão não teve ARVs detectados no plasma durante a ATI (testes pendentes para outros).

- Duas das 3 crianças com rebote (às 8 e 80 semanas) apresentaram síndrome retroviral aguda (SRA); nenhum outro evento clínico ou imunológico preocupante foi identificado durante ou após a ATI. As crianças com rebote às 3 semanas (67.606 cp/mL) e 8 semanas (1.801 cp/mL) tinham carga viral indetectável 8 semanas e 20 semanas após o reinício da TARV. A criança com rebote às 80 semanas tinha carga viral de 724 cp/mL 2 semanas após retomar a TARV.
- **A remissão sem TARV durante ≥ 48 semanas foi alcançada com tratamento muito precoce do HIV. O tratamento muito precoce com supressão virológica duradoura pode permitir a remissão sustentada em crianças; no entanto, a ocorrência de rebotes justifica uma supervisão clínica cuidadosa durante a ATI.**

HIV-1 Reservoir Dynamics in Children With Early Treated, Perinatally-Acquired HIV: Does Sex Matter?

- A eliminação do reservatório do HIV é fundamental para uma cura eficaz. Uma melhor compreensão do tamanho e da natureza do reservatório viral ajudará na concepção de estratégias de cura. Neste estudo foi realizada uma análise longitudinal do reservatório total de HIV em crianças infectadas no período perinatal e tratadas precocemente.
- Os participantes eram crianças da Coorte de Tratamento Antirretroviral Precoce em Crianças (EARTH) na África do Sul, Moçambique e Mali. O HIV foi diagnosticado logo após o nascimento, seguido de início precoce da TARV, com até 4 anos de acompanhamento. Foram analisados 34/52 bebês, 18 do sexo feminino e 16 do sexo masculino, denominados controladores virológicos com carga viral indetectável durante pelo menos 12 meses de acompanhamento.

- A TARV foi iniciada com uma mediana de 34 dias de vida e o tempo médio até à supressão viral nos controladores virológicos foi de 363 dias. Houve uma correlação positiva com a carga viral basal e a carga proviral, cada uma medida no início da TARV, 1 ano e 2 anos de acompanhamento. No início da TARV, o nível médio total de DNA do HIV era de 3,7 log cópias/milhão de células. O reservatório de DNA do HIV diminuiu lentamente ao longo dos primeiros 6 meses (mediana = 3,2 log) de TARV com declínio significativo após 1 ano (mediana = 2,6 log) ($p=0,002$). Houve um declínio adicional constante ao longo dos 3 anos seguintes (mediana=2,05 log) ($p<0,0001$).

- No entanto, o DNA total do HIV permaneceu detectável em 9/12 (75%) participantes após 4 anos. Não houve diferença na carga proviral no início da TARV entre os sexos, mas após 4 anos o tamanho do reservatório do HIV diminuiu significativamente nos homens ($p=0,006$), mas não nas mulheres.
- **O declínio no DNA total do HIV é observado após 1 ano de tratamento e ainda é detectável após 4 anos de tratamento. A diminuição mais rápida dos reservatórios nos homens é novidade, sugerindo que as diferenças entre os sexos devem ser consideradas para otimizar as estratégias de cura do HIV nas crianças.**

Latency Reversal Effects of TLR7 Agonist and HDACi in Long-Standing Perinatal HIV-1 Infection

- Agentes reversores de latência (LRAs), como agonistas de TLR e inibidores de histona deacetilase (HDACi), reverterem a latência proviral em adultos. Examinamos os efeitos do LRA do agonista TLR7, GS-9670 isoladamente e em combinação com o HDACi, SAHA, em uma coorte de crianças e adultos jovens que vivem com HIV perinatal (CAVHIVP) para informar estratégias de reversão de latência para esta população.
- Células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e células T CD4 purificadas de uma coorte de 8 CAVHIVP, idade média de 17 anos, com supressão virológica mediana de 13,3 anos foram estimuladas ex-vivo com GS -9670 isoladamente e em combinação com SAHA por 96 horas.

- A mediana da carga total de DNA do HIV foi de 262 cópias por milhão(cpm) de CD4; os 5 participantes do subtipo B tinham 13cpm intactos, 4,96% do DNA total do HIV. PBMCs estimuladas com GS-9620 mais SAHA mostraram reativação em apenas 2 de 6 participantes. Com GS-9620 e SAHA isoladamente, 5[63%] e 4[50%] participantes exibiram reativação, respectivamente. Com estimulação dupla, a reativação foi detectada em 5 participantes. Um participante, suprimido de forma duradoura desde a infância, não teve reativação, e um participante apresentou inibição de transcrições em todas as condições. Os efeitos de acetilação das histonas foram observados em 5 participantes após o tratamento com SAHA.
- **Estas descobertas sugerem que os reservatórios pediátricos podem ser reativados com estimuladores imunológicos inatos, como o agonista TLR7 e o HDACi, com implicações para uso como terapêutica para eliminar os reservatórios do HIV.**

Predictive Markers for Sustained Viral Suppression on Dual bNAbs During ART Interruption in Children

- A fenotipagem para identificar a suscetibilidade a anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) é cara e logisticamente desafiadora, e são necessários marcadores clínicos simples para prever o sucesso do tratamento com bNAbs em crianças. A combinação de um DNA do HIV qualitativo negativo e um ensaio imunoenzimático (EIA) negativo no início do estudo foi anteriormente relatada como correlacionada com o sucesso no Estudo Tatelo no Botswana. Agora relatamos descobertas para combinações adicionais de biomarcadores, na entrada e durante a etapa do estudo apenas com bNAbs.
- 25 crianças receberam até 24 semanas de tratamento apenas com bNAbs (VRC01LS + 10-1074) após a interrupção da TARV. O DNA qualitativo do HIV e o RNA do HIV foram realizados a cada 1-2 semanas e o EIA a cada 4-8 semanas. Comparamos a proporção de bebês que permaneceram com supressão viral para < 400 cópias/mL (sucessos) com aqueles com vírus detectáveis por tipo de ensaio.

- Na entrada da etapa somente bNAbs, 13/25 (52%) tiveram DNA qualitativo negativo e 17/25 (68%) tiveram EIA negativo, e 10/25 (40%) foram negativos para ambos. 9/13 (69%) com DNA qualitativo negativo tiveram sucesso em comparação com 2/12 (17%) com DNA qualitativo positivo ou indeterminado ($p=0,02$). 9/17 (53%) com EIA negativo tiveram sucesso em comparação com 2/8 (25%) com EIA positivo ($p=0,23$). Combinando biomarcadores, 8/10 (80%) que foram negativos/negativos na entrada apenas de bNAbs tiveram sucesso, em comparação com 3/15 (20%) com qualquer outro padrão ($p=0,005$); todos os 8 sucessos (e nenhuma falha) também foram negativos/negativos no início do estudo (a etapa de sobreposição bNAb+ART), conforme relatado anteriormente.

- A carga viral do HIV estava abaixo do limite do ensaio em todos os participantes, exceto um, no início da etapa somente de bNAbs. Na visita imediatamente antes de qualquer recuperação viral, a detecção de carga viral ocorreu em apenas 1/14 (7%) participantes. Nenhum marcador ou combinação de marcadores mudou de forma confiável nas 3 visitas anteriores à recuperação.
- **O DNA qualitativo negativo, e especialmente o DNA/EIA negativo/negativo, no início do tratamento apenas com bNAbs previu a manutenção da supressão viral entre crianças em uso de bNAbs duplos. A carga viral do HIV abaixo do limite do ensaio não provou ser um biomarcador preditivo, e nenhuma combinação de biomarcadores foi clinicamente útil nas visitas anteriores ao fracasso.**