



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

Aldicléya Lima Luz

**ANÁLISE DE RESISTÊNCIA DO HIV-1 EM PARES MÃES-FILHOS NO
NORDESTE DO BRASIL**

**RECIFE
2025**

Aldicléya Lima Luz

**ANÁLISE DE RESISTÊNCIA DO HIV-1 EM PARES MÃES-FILHOS NO
NORDESTE DO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Linha de Pesquisa: Infecções Virais.

Orientadora: Prof^a Dr^a Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Co-orientador: Prof^a Dr. Élcio de Souza Leal

RECIFE

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Luz, Aldicléya Lima.

Análise de resistência do HIV-1 em pares mães-filhos no nordeste do Brasil / Aldicléya Lima Luz. - Recife, 2025.
132f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2025.

Orientação: Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Coorientação: Élcio de Souza Leal.

Inclui Referências e Apêndices.

1. Resistência Antirretroviral; 2. Genotipagem; 3. Variantes do HIV; 4. Sequenciamento Genético; 5. Mutação de resistência; 6. HIV-1. I. Melo, Heloísa Ramos Lacerda de. II. Leal, Élcio de Souza. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

ALDICLÉYA LIMA LUZ

**ANÁLISE DE RESISTÊNCIA DO HIV-1 EM PARES MÃES-FILHOS NO
NORDESTE DO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, requisito parcial para obtenção do Título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Linha de Pesquisa: Infecções Virais

Aprovada em: ____ / ____ / 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dr. Geovani de Oliveira Ribeiro

(Examinador externo – Universidade Federal do Pará – UFPA)

Prof^a Dr. Kledoaldo Oliveira de Lima

(Examinador externo)

Prof^a Dr^a Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

(Examinadora interna - UFPE)

Prof^o Dr. Pablo Cantalice Santos Farias

(Examinador externo)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Genoma do HIV-1 evidenciando seus principais genes.....	22
Figura 2 - Número de indivíduos (mães e crianças) com resistência a ITRNN e ITRN por grupo de estudo.....	44
Figura 3 - Proporção de indivíduos (mãe e filho) com mutações associadas à resistência a medicamentos para ITRNN.....	45
Figura 4 - Níveis de resistência antirretroviral em mães e crianças classificadas pela pontuação de resistência do Banco de Dados de Resistência a Medicamentos de Stanford.....	46
Figura 5 - Árvore de máxima verossimilhança do subtipo B do HIV-1.....	50
Figura 6 - Árvore de máxima verossimilhança do subtipo F1 do HIV-1 mostrando a relação filogenética entre as sequências das mães (azul) e seus respectivos filhos.....	51

LISTA DE TABELAS

Resultados

Tabela 1 -	Principais mutações associadas à resistência a medicamentos detectadas em sequências do HIV-1 isoladas de pares mãe-filho no Maranhão e em Pernambuco.....	47
------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome de imunodeficiência humana
ALT	Alanino transaminase
AML	Phylogenetic analysis by maximum likelihood
ART	Terapia antirretroviral
ARV	Antirretroviral
AST	Aspartato aminotransferase
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CAAE	Certificado de apresentação e certificação ética
CD4	Cluster de differentiation 4
cels/mm ³	Células por milímetro cúbico
CRFs	Formas recombinantes circulantes
CV	Carga viral
CV-HIV	Carga viral de HIV
DM	Diabetes mellitus
DRM	Mutação de resistência a medicamentos
DNA	Ácido desoxirribonucleico
D4T	Estavudina
DOR	Doravirina
DTG	Dolutegravir
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent assay
ETR	Etravirina
EUA	Estados Unidos da América
FTC	Enticitabina

GVHIV	Grávida vivendo com HIV
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IG	Idade gestacional
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
INI	Inibidor de integrase
INSTI	Inibidores de integrase
IP	Inibidor de protease
IST	Infecção sexualmente transmissível
ITR	Inibidor da transcriptase reversa
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa nucleosídico
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídico
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
Lop/r	Lopinavir/ ritonavir
LT-CD4 +	Linfócitos T CD4
LT-CD8+	Linfócitos T CD8
MA	Maranhão
MR	Mutação de resistência
MRD	Mutação de resistência a drogas
MS	Ministério da Saúde
MTCT	Mother-to-child transmission
MVHIV	Mulheres vivendo com HIV
Nº	Número
NRTI	Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídico
NNRTI	Inibidor da transcriptase reversa nucleosídico
NVP	Nevirapina
OR	Odds ratio

OMS	Organização Mundial de Saúde
AML	Phylogenetic Analysis by Maximum Likelihood
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PEP	Profilaxia pós-exposição
PE	Pernambuco
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PTVHIV	Prevenção da transmissão vertical de HIV
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
RAL	Raltegravir
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido ribonucléico
RPV	Rilpinavir
RTV	Ritonavir
SICLOM	Sistema de controle logístico de medicamentos
SISCEL	Sistema de controle de exames laboratoriais da Rede nacional de contagem de linfócitos T CD4+/CD8+ e carga viral do HIV
TAR	Terapia antirretroviral
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TR	Transcriptase reversa
TRD	Transmissão de resistência a drogas
TV	Transmissão vertical
TVHIV	Transmissão vertical do HIV
UDNI	Usuário de drogas não injetáveis
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPE	Universidade de Pernambuco
URFs	Formas únicas recombinantes
%	Por cento

ZDV

Zidovudina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO	177
2.1 Introdução ao HIV e aspectos clínicos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	17
2.2 Aspectos epidemiológicos do HIV e diversidade viral	19
2.2.1 Transmissão vertical do HIV (TVHIV).....	24
2.2.2 Dados epidemiológicos sobre a transmissão vertical do HIV	31
2.3 Organização genômica e replicação do HIV-1	21
2.4 Mecanismos de resistência do HIV	22
2.6 Resistência ARV em crianças e adolescentes	30
2.6.1 Resistência aos inibidores de integrase	33
3. HIPÓTESE	34
4. OBJETIVOS	34
4.1 Objetivo geral	34
4.2 Objetivos específicos	34
5 METODOLOGIA.....	35
5.1 Desenho do estudo, local e período.....	35
5.2 População	35
5.2.1 Critérios de inclusão	35
5.3. Métodos de coleta de dados	36
5.4 Categorização das variáveis	36
5.5 Análise e processamento de dados	36
5.5.1 Análise estatística	37

5.5.2 Determinação dos subtipos de HIV	37
5.5.3 Análise filogenética.....	37
5.5.4 Análise de recombinação	38
5.5.5 Análises da diversidade genética e de pressão seletiva positiva	38
6. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	39
7. RESULTADOS	39
7.1 Artigo 1: Características moleculares e resistência aos antirretrovirais dos subtipos B e F do hiv-1 transmitidos verticalmente entre mães e filhos. Fator de Impacto: 3,4; Qualis: A3	39
7.2 Artigo 2: Resistência aos Inibidores de Integrase no Contexto do Tratamento Antirretroviral em Pacientes Pediátricos na Região Nordeste do Brasil	59
8. CONCLUSÃO.....	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
APÊNDICE A – QUADRO 1: Variáveis sociodemográficas	87
APÊNDICE B - QUADRO 2 - Variáveis laboratoriais e terapêuticas.....	88
APÊNDICE C - QUADRO 3: Variáveis evolutivas.....	90
APÊNDICE D – ARTIGO 1: MOLECULAR CHARACTERISTICS AND ANTIRETROVIRAL RESISTANCE OF HIV-1 SUBTYPES B AND F VERTICALLY TRANSMITTED BETWEEN MOTHERS AND CHILDREN.....	91
APÊNDICE E - ARTIGO 2: RESISTÊNCIA AOS INIBIDORES DE INTEGRASE NO CONTEXTO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL.....	105

AGRADECIMENTOS

As dificuldades da vida são prontamente superadas, quando com nossos passos, outros pés compartilham a cominhada.

É por isso, que agradeço a Deus, pelo dom da vida;

Aos meus pais, Edvaldo Carvalho Luz e Maria Aldira Lima Luz, pelo amor e exemplo, para que eu pudesse superar todas as dificuldades, por terem acreditado e investido em mim, me orientando, a seguir com coragem (Só Deus sabe, o que enfrentamos até aqui!). A trajetória está apenas iniciando, mas tenho certeza, que na companhia deles, de tudo serei capaz!

Aos meus irmãos: Marcos Flávio, Flaedna, Nayara, Naynara e Edvaldo Júnior (in memorian), este último, um eterno exemplo, para mim!

Aos meus familiares e amigos;

Aos Doutores: Kledoaldo Oliveira, Geovani Ribeiro, Pablo Cantalice, Cláudia Regina Arrais, Martha Barreiros, Marcos Davi, Regina Coeli, Fabrício Pessôa, Saulo Almeida, Pedro Mário Lemos, Maurício Kasanova e Jacson Wutke.

À Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), pela oportunidade de poder realizar este curso, em meio a todos os contratempos da pandemia;

Aos professores e amigos da pós graduação em Medicina Tropical da UFPE;

Aos colegas do curso de Biotecnologia da Universidade Federal do Pará, pelo compartilhamento diário de angústias e apoio;

Ao Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA);

Às equipes dos hospitais Universitário Presidente Dutra (São Luís-MA) e Universitário Oswaldo Cruz (Recife-PE).

À equipe do Circuito AIDS avançada do Maranhão, por todas as oportunidades;

Ao Ministério da Saúde, especialmente ao Dr. Gerson Fernando (in memorian), por ter muito contribuído com esta pesquisa;

Aos pacientes, profissionais e usuários ds serviços;

E por fim, à minha orientadora Dra Heloisa Ramos Lacerda de Melo e ao meu co-orientador Dr. Élcio de Souza Leal, pela paciência, colaboração e atenção, dispensados a mim!

A todos, minha gratidão

“Se enxerguei mais longe, foi por estar em ombros de gigantes”.
(Isaac Newton)

RESUMO

Introdução: Este trabalho teve como objetivo caracterizar o perfil de resistência aos antirretrovirais (ARV), de pares mães - filhos infectados pelo HIV e avaliar os perfis de mutações de resistência (MR) ao HIV, associadas aos inibidores de integrasse (INI), em pacientes pediátricos, em falha virológica, acompanhados em serviços de referência em HIV/AIDS, no Nordeste do Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, descritivo, sobre caracterização genotípica do HIV, realizado com 15 pares mães-filhos infectados pelo HIV e análise do perfil de mutação de resistência (MRD) associados aos INI, em trinta e um pacientes pediátricos, em falha virológica, acompanhados nos serviços de referência de HIV/AIDS, dos Estados do Maranhão e Pernambuco, no período de 2007 a 2022. A pesquisa foi desenvolvida, dos meses de outubro de 2021 a setembro de 2024 e os dados coletados sobre carga viral (CV), contagens de linfócitos T CD4+/CD8+, genotipagem e dispensação de medicamentos foram obtidos dos bancos de dados do Ministério da Saúde (LACEN, SISGENO, SISCEL e SICLOM). As análises incluíram descrições dos perfis de mutação de resistência ARV das mães e filhos, determinação de subtipos e análises filogenéticas, além de análise de mutação de resistência aos INI, em pacientes pediátricos. **Resultados:** A idade mediana dos pacientes pediátricos com perfil de resistência associada aos INI foi de 12 anos. A média da contagem de CD4+ foi de 999 células/mm³ e a CV mediana foi de 19.235 cópias/mL. O subtipo B e MRD aos INI foram detectados em 74,5% e 64,5% dos pacientes, respectivamente. Em relação ao perfil de resistência nos 15 pares mães-filhos, sete pares exibiram perfis de mutação semelhantes, com 3 não apresentando mutações e quatro exibindo mutações semelhantes nas classes de medicamentos inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos (ITRN) e não nucleosídicos (ITRNN). Entre quatro pares, foram observadas semelhanças de mutações para apenas uma classe de medicamentos ARV. Nos outros 4 pares, notaram-se perfis de mutação distintos, com duas crianças apresentando mutações em 2 ou três classes de medicamentos e suas mães exibindo nenhuma ou uma mutação. A substituição M184V foi detectada em quatro mães e três de seus filhos. Uma mãe e seu filho exibiram uma mutação no caminho 1 da mutação dos análogos de timidina. A substituição K103N, associada à resistência aos NNRTIs, foi identificada em quatro mães, mas apenas em dois de seus filhos. Por outro lado,

a substituição G190A esteve presente em duas mães e seus filhos. Mutações conferindo resistência a efavirenz, nevirapina, lamivudina, abacavir e didanosina foram frequentemente observadas em ambos os grupos. Treze pares (86,6%) foram identificados com o subtipo B do HIV-1, enquanto dois (13,3%) foram identificados com o subtipo F1 do HIV-1. **Conclusões:** Diferenças nos perfis de mutação e resistência ARV para as classes de medicamentos ITRN e ITRNN foram observadas em metade dos pares mãe-filho, enfatizando a importância de estratégias terapêuticas individualizadas. Além disso, foi identificada uma alta frequência de mutações associadas à resistência aos INI (70,9% associada ao RAL), indicando a necessidade de vigilância contínua nessa população.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência Antirretroviral; Genotipagem; Variantes do HIV; Sequenciamento Genético; inibidores de integrase; Mutação de resistência; HIV-1

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus de ácido ribonucleico (RNA), que, pela ação da enzima polimerase do ácido desoxirribonucleico (DNA), a transcriptase reversa (TR), é capaz de copiar seu genoma de RNA em uma fita dupla de DNA, e se integrar ao genoma da célula hospedeira, tendo dessa forma, alto grau de variabilidade genética, que está relacionado a muitos fatores biológicos, tais como as altas taxas de erros de transcrição da TR, além da recombinação genética em células coinfectadas com diferentes linhagens virais, que dão origem às inúmeras mutações, e consequente resistência aos antirretrovirais (ARV) (Veronesi, 2021; Pinto; Struchiner, 2006; Rambaut *et al.*, 2004)

O conhecimento do ciclo replicativo do HIV permitiu o desenvolvimento de ARV eficazes, que são utilizadas em esquemas de tratamento, compostos de combinações de vários medicamentos, que atuam nas diferentes etapas de replicação e que podem ser divididas em: inibidor de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN), inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) inibidor de protease (IP), inibidor de integrase (INI), inibidores de fusão e inibidores de entrada (Dash; Boix, 2021; Moss; Felton; Nanzigu, 2016; Maga *et al.*, 2010; Zhengtong; Yuan; Wang, 2015). Essas medicações são capazes de suprimir carga viral (CV), podendo torná-la indetectável. Dessa forma, os ARV passaram a ser entendidos, não apenas como terapia, mas como forma de prevenção da transmissão horizontal e vertical, e a infecção pelo HIV, se tornou uma doença crônica. (Deeks; Lewin; Havlir, 2013).

Crianças infectadas pelo HIV, em sua maioria, possuem histórico de exposição aos ARV desde a vida intrauterina (transplacentária) e após o nascimento, consequentemente, podendo apresentar resistência, antes mesmo do início do tratamento, com maiores chances de apresentar falha terapêutica, virológica, imunológica ou clínica. (Koay; Kose-Otieno; Rakhmanina, 2021; Luz; Eulálio, 2018)

Além disso, a seleção de mutantes virais associada à resistência aos medicamentos, pode levar à falência virológica, à resistência secundária e à transmissão de cepas resistentes (Koay; Kose-Otieno; Rakhmanina, 2021).

O sequenciamento de ácidos nucleicos é o método padrão ouro, para identificar mudanças críticas nos nucleotídeos, que possam provocar uma perda na função da proteína. Este método permite identificar variantes genéticas dos genes virais, associadas às terapias antirretrovirais. Essa mudança em um par de base pode causar a substituição de um aminoácido, o que altera a função da proteína resultante. Essa pequena alteração pode impedir a ligação dessa proteína, com determinada droga, possibilitando o surgimento dos vírus resistentes aos antirretrovirais (Veronesi, 2021).

Vale ressaltar que tem-se verificado um aumento na detecção de gestantes portadoras do HIV em todas as regiões do país, com exceção do Sudeste. No entanto, apesar disso, a detecção em menores de 5 anos, teve queda de 42%, passando de 3,5 casos /100.000 habitantes para 2 casos/100.000 habitantes em 2017 (Brasil, 2023).

Diversas evidências demonstraram uma redução significativa na transmissão vertical do HIV (TVHIV) com muitos países desenvolvidos alcançando uma taxa de transmissão anual de zero. Apesar desse sucesso, eliminar a TVHIV globalmente continua sendo um desafio, particularmente em países de baixa e média renda. A Organização Mundial da Saúde estima que, em 2023, aproximadamente 120.000 novas infecções por HIV ocorreram em crianças em todo o mundo; dessas, 86% ocorreram na África Subsaariana (UNAIDS, 2024).

Assim, identificar os padrões de mutação que caracterizam resistência do HIV-1 ao tratamento antirretroviral (TARV), tem-se mostrado útil no desenvolvimento de novas terapias capazes de reduzir a carga viral, de forma mais eficaz e duradoura.

Dessa forma, este trabalho buscou caracterizar os aspectos genotípicos e perfil de resistência, de pares mães – filhos, cujos filhos foram infectados verticalmente pelo HIV, e analisar o perfil de resistência aos inibidores de integrase de crianças com infecção vertical, em uso de terapia antirretroviral e em falha virológica, no Nordeste do Brasil.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Introdução ao HIV e aspectos clínicos da Síndrome da imunodeficiência Adquirida (AIDS)

Os primeiros casos de aids foram descritos em 1981, por um grupo de pesquisadores que relataram a ocorrência de doenças incomuns, em cinco indivíduos, aparentemente saudáveis. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos publicaram relatos desses casos incomuns de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (atualmente *P. jirovecii*) e sarcoma de Kaposi em homens jovens, previamente saudáveis, residentes em grandes centros urbanos como Los Angeles, São Francisco e Nova Iorque (CDC, 1981). Esses casos revelaram um padrão epidemiológico inédito de imunossupressão grave em indivíduos, sem causas identificáveis, levantando inicialmente hipóteses relacionadas a comportamentos de risco e uso de drogas (Gottlieb *et al.*, 1981).

O HIV pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Lentivirus*, que inclui vírus caracterizados por causar infecções persistentes, com longo período de incubação e evolução progressiva (Cribbs; Crothers; Morris, 2020). É um retrovírus envelopado, esférico, com diâmetro aproximado de 100 nm, cujo genoma é composto por duas fitas idênticas de RNA fita simples. Uma de suas principais características é a presença da enzima transcriptase reversa (TR), que permite a transcrição do RNA viral em DNA, possibilitando a integração ao genoma da célula hospedeira, um processo que é essencial para a replicação viral (Le Grice *et al.*, 2012). Além da TR, o HIV possui outras enzimas fundamentais: a integrase, responsável por inserir o DNA proviral no genoma do linfócito, e a protease, que participa do processamento das proteínas virais durante a montagem de novos vírions (Veronesi, 2021)

Atualmente, são reconhecidas duas principais espécies de HIV: o HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1 é o mais prevalente mundialmente, e está associado à maioria dos casos de aids. O HIV-2, identificado inicialmente na África Ocidental, apresenta menor virulência e menor capacidade de transmissão, sendo responsável por um número restrito de casos, principalmente em regiões específicas da África e, em menor escala, na Europa (Clavel *et al.*, 1986).

A infecção pelo HIV caracteriza-se por um curso clínico definido, geralmente dividido em três estágios principais: infecção aguda, fase de latência clínica e aids propriamente dita. A fase inicial, chamada de infecção aguda pelo HIV, ocorre geralmente entre duas e quatro semanas após a exposição ao vírus e é marcada por uma intensa replicação viral, acompanhada de viremia elevada e queda abrupta na contagem de linfócitos T CD4+ (Cohen *et al.*, 2011). Clinicamente, muitos indivíduos

podem apresentar um quadro semelhante ao de uma síndrome mononucleose-like, com febre, linfadenopatia, mialgia, artralgia, faringite e feridas bucais, exantema e sintomas inespecíficos, embora uma parte dos pacientes permaneça assintomática nesse estágio (Mayo Clinic, 2024).

Após a fase aguda, inicia-se a fase de latência clínica, também denominada fase assintomática ou crônica. Esse período pode durar de alguns anos a mais de uma década, dependendo de fatores virais, imunológicos e do acesso a TARV. Durante essa fase, o paciente pode permanecer assintomático ou apresentar manifestações leves, como linfadenopatia generalizada persistente. Apesar da relativa ausência de sintomas, o HIV continua se replicando ativamente, principalmente nos tecidos linfoideos, o que pode conduzir à progressiva destruição das células CD4+ e ao comprometimento do sistema imunológico (Pantaleo; Fauci, 1995).

Na ausência de tratamento, a queda sustentada da contagem de linfócitos T CD4+ culmina na fase avançada da doença, caracterizada pela instalação da aids, definida, clinicamente, pela presença de infecções oportunistas, neoplasias associadas ou contagem de CD4+ inferior a 200 células/mm³ (Castro, 1993). Entre as infecções oportunistas mais comuns destacam-se a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, a toxoplasmose cerebral, a criptococose, a candidíase esofágica e infecções disseminadas por micobactérias, além de complicações virais como retinite por citomegalovírus (Kaplan et al., 2009). Além disso, algumas neoplasias são consideradas definidoras de aids, como o sarcoma de Kaposi, linfomas não Hodgkin e o câncer do colo do útero invasivo (Veronesi, 2021).

Com a introdução e expansão da TARV combinada, a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) aumentou significativamente, modificando o perfil clínico da infecção. Atualmente, muitas complicações da aids podem ser prevenidas, desde que haja diagnóstico precoce, adesão ao tratamento e acompanhamento regular (Deeks; Lewin; Havlir, 2013). No entanto, desafios persistem, como a detecção tardia, coinfecções — especialmente tuberculose e hepatites virais —, falhas terapêuticas decorrentes de resistência viral e dificuldades de adesão ao tratamento, que podem comprometer o controle da infecção e aumentar o risco de progressão para aids (BRASIL, 2023).

2.2 Aspectos epidemiológicos e diversidade viral do HIV

Desde sua identificação, em 1981, a infecção pelo HIV configurou-se como uma das mais relevantes pandemias históricas, com impacto global significativo em termos de mortalidade, morbidade e repercussões sociais. Acredita-se, que a transmissão ao ser humano tenha ocorrido através de múltiplos eventos de zoonose, a partir de vírus de primatas não humanos, sobretudo o vírus da imunodeficiência símia, com registros que remontam ao início do século XX, na África Central (Sharp; Hahn, 2011).

Após os primeiros casos clínicos descritos nos Estados Unidos, o HIV rapidamente se disseminou para outros continentes, através de fatores como deslocamentos populacionais, globalização, mudanças nos padrões de comportamento sexual e limitações nos primeiros programas de prevenção (Dancy *et al.*, 2014; Govender *et al.*, 2019; Van Staden; Badenhorst, 2009). Estima-se que, até o final de 2024, aproximadamente 41 milhões de pessoas estejam vivendo com HIV, e que 65% estejam na região africana da OMS. Além disso, a doença tem causado, aproximadamente, quarenta e quatro milhões de mortes, em todo o mundo (WHO, 2025).

A distribuição global do HIV é heterogênea. Dessa forma, regiões como a África Subsaariana concentram cerca de dois terços de todos os casos atuais, enquanto em países da América Latina, Ásia e Europa Oriental, observa-se um crescimento preocupante em populações vulneráveis, como aquelas que praticam atividades sexuais sem uso de preservativo, utilizam álcool e/ou drogas durante as práticas性uais; que compartilham agulhas, seringas e outros materiais perfurocortantes contaminados; e que tenham outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) associadas (WHO, 2025).

Em relação às regiões brasileiras, observa-se uma concentração histórica dos maiores coeficientes de detecção nas regiões Sul e Sudeste (Batista *et al.*, 2023). No entanto, a região Nordeste tem apresentado tendência crescente no número de casos em áreas urbanas e no interior, o que revela um processo de interiorização da epidemia (Souza; Carmo; Welch, 2023). A região Nordeste responde por cerca de 16% dos casos registrados no país, com variações importantes entre os estados. Estados como Pernambuco, Bahia e Ceará concentram os maiores números absolutos de notificações, mas taxas proporcionais elevadas, também são observadas em estados de menor densidade populacional, evidenciando a

necessidade de estratégias regionais diferenciadas (Brasil, 2024; Coêlho *et al.*, 2022).

No Nordeste, fatores socioeconômicos, desigualdades no acesso aos serviços de saúde, fluxos migratórios e contextos culturais específicos exercem influência significativa sobre a dinâmica da transmissão (UNAIDS, 2021). O padrão de disseminação ainda reflete a vulnerabilidade de determinadas populações, a exemplo de jovens, mulheres em contextos de vulnerabilidade social, além de casos de transmissão vertical — embora em declínio, graças à ampliação da testagem pré-natal e do acesso ao tratamento profilático (Passos; Souza, 2015; Brasil, 2024).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de AIDS (Brasil, 2024), do Ministério da Saúde, entre 2015 e junho de 2024, foram notificados no Sinan 68.152 casos de crianças expostas ao HIV no Brasil. O Nordeste representou a segunda posição na frequência destes casos, com 16.131 (23,7%). O Sudeste respondeu por 24.287 casos (35,6%), o Sul, por 15.616 (22,9%), o Norte, por 8.110 (11,9%) e o Centro-Oeste, por 3.996 casos (5,9%).

No período analisado (2015-jun/2024), 50,4% das crianças expostas ao HIV eram do sexo feminino e 97,5% tinham menos de 1 ano de vida, com 92,0% notificadas com menos de 7 dias de vida. Não houve diferença significativa na distribuição etária segundo o sexo da criança.

Em 2023, foram notificados 6.732 casos de crianças expostas ao HIV. O Nordeste foi responsável pela segunda posição, com 1.581 (23,5%) casos; O Sudeste contabilizou 2.206 (32,8%); 1.555 (23,1%) no Sul; 950 (14,1%) no Norte e 439 (6,5%) no Centro-Oeste. As UF que mais notificaram casos neste mesmo ano foram São Paulo (14,9%), Rio Grande do Sul (11,9%) e Rio de Janeiro (11,0%). O Maranhão notificou 203 (3,01%) e Pernambuco, 311 casos (4,61%).

O HIV apresenta elevada diversidade genética, que se tornou um importante marcador para entender a dinâmica de transmissão e evolução da epidemia. É classificado em dois tipos principais: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é responsável por mais de 95% das infecções mundiais e se divide em grupos (M, N, O e P). O grupo M (*Major*) é o mais predominante e, por sua vez, divide-se em diversos subtipos (ou clados) — como A, B, C, D, F, G, H, J e K — e formas recombinantes circulantes (CRFs) (Hemelaar, 2012). No Brasil, predominam os subtipos B, F e C, além de diversas formas recombinantes, o que reflete a grande diversidade genética do vírus

no país e impõe desafios adicionais para o monitoramento molecular, diagnóstico e resposta ao tratamento (Sanabani *et al.*, 2009).

A distribuição dos subtipos apresenta importante variação geográfica. O subtipo B, por exemplo, é predominante na América do Norte, Europa Ocidental e em grande parte da América Latina. Já o subtipo C, responsável por cerca de metade das infecções globais, predomina na África e Índia. Na América do Sul, destaca-se a circulação de subtipos B, F1 e C, além de recombinantes BF e BC, refletindo padrões migratórios e contextos locais de transmissão (Arrais *et al.*, 2021; Bello; Soares; Schrago, 2011; Luz *et al.*, 2025).

De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2023, do Ministério da Saúde, estima-se que o Brasil tenha cerca de 1 milhão de pessoas vivendo com HIV, com uma taxa de detecção de aproximadamente 17,5 casos por 100 mil habitantes em 2022. Apesar dos avanços significativos no acesso à testagem, à terapia ARV gratuita e ao acompanhamento clínico, o país ainda convive com desafios relacionados à detecção tardia, ao estigma e às barreiras no rastreamento de populações mais vulneráveis, como homens que fazem sexo com homens, população trans e profissionais do sexo (Brasil, 2023).

2.2.1 Transmissão vertical do HIV (TVHIV)

Embora a taxa de detecção de casos de AIDS, por 100 mil habitantes esteja estabilizada no Brasil, em torno de 20 casos/100 mil habitantes, nos últimos anos verificou-se um aumento da detecção de grávidas vivendo com HIV (GVHIV) em todas as regiões do país, com exceção do Sudeste (BRASIL, 2017).

No Brasil existem, aproximadamente, 15.900 crianças menores de 13 anos, infectadas pelo HIV-1, das quais 92,8% adquiriram o HIV através de TV. A estimativa mais recente de prevalência do HIV-1 em grávidas é de 0,4% e a taxa de TV é 3,6% no país (Andrade, 2017).

Apesar do baixo índice de TV no país, apenas 75% e 81% das mulheres receberam TARV durante a gravidez e parto, respectivamente. Ao mesmo tempo, apenas 87% dos neonatos receberam TARV nas primeiras 24 horas de vida, e 2,8% foram amamentados. (Domingues *et al.*, 2018; Bailey *et al.*, 2017) – colocar referências mais recentes.

Com o tratamento das gestantes, a ocorrência de resistência primária (infecção da criança por cepas resistentes) tem aumentado. (Veronesi, 2021)

Todas as gestantes devem realizar exames de triagem para HIV, na primeira consulta de pré-natal e em consultas subsequentes, e caso o resultado seja reagente, deve-se realizar exame de CV-HIV, contagem de LT-CD4+ e genotipagem pré-tratamento. (Yeganeh, 2018)

Estima-se que a TVHIV ocorre entre quinze a 40% dos casos, durante a gestação, parto ou amamentação, se não for tomada nenhuma medida preventiva. No entanto, esse risco é reduzido para menos de 2%, quando são realizadas adequadas intervenções, durante o pré-natal, parto e amamentação. (Ahmad, 2017).

Além do diagnóstico precoce do HIV e início oportuno de TARV, durante a gestação, outras medidas de prevenção da TV, são: uso de AZT injetável durante o trabalho de parto (administrado em GVHIV com CV-HIV detectável na 34^a semana de gestação), clampeamento imediato do cordão umbilical após o parto, aspiração gástrica de líquido amniótico do recém nascido, restrição da amamentação, uso de cabergolina no pós-parto e a profilaxia pós exposição ofertada ao recém-nascido, durante 30 dias, após o parto. (Veronesi, 2021; BRASIL, 2023; Pimentta, 2018).

O diagnóstico de HIV em crianças é orientado de acordo com a faixa etária. A metodologia para o diagnóstico de HIV em menores de 18 meses, nascidos de gestantes infectadas, difere do diagnóstico das mães, e deve ser realizado com coleta de CV imediatamente após o parto, antes do início da profilaxia e confirmado com nova coleta de CV-HIV (≥ 100 cópias/mL) ou com um exame de DNA pró-viral reagente na segunda coleta, contraindicando-se assim, a realização de testes imunológicos, para o diagnóstico em crianças até 18 meses de vida, tendo em vista que a mãe infectada pode transferir ao feto anticorpos anti-HIV, que podem ser detectados nos testes rápidos ou exames sorológicos, e não significar infecção. Essa confirmação de resultado da carga viral é importante, porque 62% das crianças infectadas no periparto, podem ter CV-HIV indetectável, nas primeiras 48h de vida. (BRASIL, 2023).

Apesar de os ARV serem medicações eficazes no controle da replicação do HIV, crianças infectadas por esse retrovírus, em sua maioria, possuem histórico de exposição aos ARV desde a vida intrauterina e após o nascimento, consequentemente, podendo apresentar resistência antes mesmo, do início do tratamento, inclusive à NVP e a AZT, medicamentos disponíveis para essa faixa

etária, com maiores chances de apresentar falha terapêutica, falha virológica, imunológica ou clínica (Andrade, 2017).

Dados mostram que nos Estados Unidos, a taxa de transmissão do vírus resistente passou de 12 a 19%. Porém, nem sempre a resistência está associada a drogas às quais a mãe foi exposta, para profilaxia da TV. Dados de estudos de coorte espanhol revelaram 13% de resistência em crianças virgens de tratamento, enquanto nos Estados Unidos (EUA) e na Europa, 18% de adolescentes recém-infectados são resistentes (Veronesi, 2021)

Embora a prevalência de resistência transmitida a medicamentos ainda seja baixa no Brasil, tem aumentado significativamente, especialmente no Sudeste, região mais populosa do país. Isso reforça a necessidade de estudos epidemiológicos sobre grupos vulneráveis à infecção no Brasil (Silveira Gouvêa, 2023).

Por se tratar de grupos vulneráveis à infecção pelo HIV, está recomendada a coleta de genotipagem pré-tratamento tanto para todas as crianças, antes do início da TARV, quanto para todas as gestantes diagnosticadas com HIV, durante a gestação, com o intuito de orientação terapêutica eficaz, com máxima supressão viral. (Pimentta, 2018).

As genotipagens são sequenciamentos de ácido nucleico. É o método padrão, para identificar as mutações genéticas no genoma viral, associada à susceptibilidade reduzida aos ARV e perfil de resistência. É um exame recomendado a todos os pacientes, nas seguintes situações: a) em falha terapêutica (CV-HIV > 500 cópias/ mL) após o esquema inicial de TARV ou após vários tratamentos, b) às grávidas infectadas pelo HIV, diagnosticadas durante a gestação; c) aos pacientes coinfectados HIV-Tuberculose, virgens de tratamento d) às crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical, logo após o nascimento e e) aos pacientes que se contaminaram pelo HIV, em vigência do uso de Profilaxia pré-exposição (PrEP), como forma de conhecer o perfil genotípico e mutações de resistência desses pacientes, e assim, otimizar o tratamento. (PCDT HIV adulto, 2024; PCDT transmissão vertical, 2021)

Além do exame de genotipagem convencional, que avalia mutações para TR e IP, podem ser solicitadas genotipagem da integrase nos casos de falha virológica atual ou pregressa, com esquemas com RAL ou DTG ou nos casos de uso prévio de INI pela mãe. (Marca, 2023).

A supressão viral na GVHIV é um fator determinante na redução da TV, principalmente se a gestante tiver em uso regular de ARV e se a CV materna estiver suprimida próxima ao parto. A indicação da via de parto depende da CV. (Veronesi, 2021).

Para grávida vivendo com HIV em uso de ARV, com supressão da CV-HIV sustentada (< 50 cópias/mL), caso não haja indicação de cesárea por outro motivo, indica-se parto vaginal. Em grávidas com CV entre 50 a 1.000 cópias/mL, o parto pode ser vaginal, se não houver contraindicação por outro motivo. (PCDT transmissão vertical, 2021). Em GVHIV que estão na 34^a semana de gestação com CV-HIV desconhecida ou > 1.000 cópias/mL, a cesariana eletiva deve ser indicada após 38 semanas de gestação. (PCDT HIV transmissão vertical, 2023).

O parto vaginal é a via de escolha nas gestantes com CV-HIV menor que 1.000 cópias/mL a partir da 34^a semana. Abaixo dessa contagem, a cesariana não é fator estatisticamente relevante para prevenção de TV-HIV e se mostra como importante causa de morbidade nessa população. (Salomão, 2023)

O esquema preferencial para o início de tratamento em GVHIV é Lamivudina (3TC) + Tenofovir (TDF) + Dolutegravir (DTG), devido à sua barreira genética, tolerabilidade, supressão da CV e resposta imunológica. (PCDT HIV transmissão vertical, 2023).

Todos os RN expostos ao HIV devem receber profilaxia pós-exposição ao HIV. O esquema recomendado para os RN, depende da classificação de risco. São consideradas com baixo risco de transmissão vertical, crianças nascidas de mães com HIV, com os seguintes critérios, simultaneamente: a) uso de TARV na gestação, b) CV - HIV indetectável, a partir da 28^a semana gestação e c) gestante sem falha de adesão à TARV. Esses RN recebem, como profilaxia, apenas a AZT (Salomão, 2023).

Crianças consideradas com de alto risco de TV, são aquelas em que as mães possuem, pelo menos um, dos seguintes critérios: a) não realizaram pré-natal, b) não usaram TARV, durante a gestação; c) tinham indicação de AZT, durante o parto, mas não receberam; d) iniciaram a TARV após a 2^a metade da gestação; e) fizeram uso de ARV, apenas no intraparto (AZT); f) tiveram infecção aguda pelo HIV, durante a gestação ou aleitamento; g) mantiveram CV-HIV detectável (> 50 cópias/mL) no 3º trimestre de gestação (com TARV, ou não); g) possuem CV-HIV

desconhecida; h) foram diagnosticadas com HIV, no momento do parto. (PCDT, HIV crianças, 2024; Nota técnica CGAHV/.DATHI/ SVSA/MS 78/2024).

A viremia materna ao longo da gestação e periparto é um dos fatores de maior risco para TVHIV. A infecção materna pelo HIV, durante a gestação ou aleitamento, também está associada a um maior risco de TVHIV, se comparadas a mulheres com infecção crônica, devido ao pico de viremia e à queda na contagem de CD4, que ocorrem no momento da infecção primária. Porém, comparando a gestação e aleitamento, a criança tem maior risco de infecção, quando infecção aguda pelo HIV ocorre durante a lactação, devido ao rápido aumento da CV-HIV e queda na contagem de LT-CD4+ materno. (BRASIL, 2024)

As crianças de alto risco de infecção pelo HIV, devem receber profilaxia, de acordo com a idade gestacional: a) IG < 34 semanas: apenas AZT; b) IG entre 34 e 37 semanas: AZT + 3TC + NVP; c) IG > 37 semanas: AZT + 3TC + RAL. (PCDT, HIV crianças, 2024).

A imunodepressão é monitorada por meio da contagem absoluta de linfócitos T (LT)-CD4+ e LT-CD8+. Nas crianças, o valor percentual de TC-CD4+, também é utilizado para avaliação, sendo o valor absoluto, até os 5 anos de idade, priorizado em relação ao valor percentual. É importante, também destacar, que nos primeiros 5 a seis anos de vida, ocorre diminuição natural, dos valores de LT-CD4+. (BRASIL, 2023).

A terapia ARV deve ser iniciada, em toda criança, independentemente da contagem de LT-CD4+ e da CV-HIV, logo que confirmada a infecção. O esquema de TARV inicial, para crianças e adolescentes, varia de acordo com a idade e é composto de 2 ITRN, devido à ótima eficácia, barreira genética e segurança e um terceiro ARV. (MARCA, 2023)

De acordo com o PCDT de HIV em crianças e adolescentes (2024), atualmente, os esquemas de tratamento propostos para crianças, são:

a) 1 mês de vida:

- Preferencial: (AZT + 3TC) + RAL;
- Alternativo: (AZT + 3TC) + Lop/r, a partir do 14º dia de vida);

b) 2 meses a três anos:

- Preferencial: (AZT + 3TC) ou (ABC + 3TC) + DTG; ABC devendo ser usado apenas, a partir do 3º mês de vida.
- Alternativo: (AZT + 3TC) + Lop/r

c) 3 a 6 anos:

- Preferencial: (ABC + 3TC) + DTG;
- Alternativo: (AZT + 3TC) ou (TDF + 3TC) + Lop/r ou DRV + RTV;

d) 6 a 12 anos:

- Preferencial: (ABC + 3TC) + DTG;
- Alternativo: (AZT + 3TC) + ou (TDF + 3TC) + Lop/r ou DRV + RTV;

e) A partir de 12 anos:

- Preferencial: TDF + 3TC + DTG;
- Alternativo: (ABC + 3TC) + ou (AZT + 3TC) + DRV + RTV;

(PCDT HIV criança, 2024)

Alguns ARV podem estar associados a uma resposta imunológica comprometida, como por exemplo, a associação de TDF com ATV.

A zidovudina pode comprometer a elevação do valor de LT-CD4+, mas não a sua porcentagem, e alguns medicamentos, como corticoides, quimioterápicos e determinadas condições clínicas (hepatite C, TB, desnutrição, síndrome de Sjögren, sarcoidose, sífilis, infecção viral aguda) estão associadas a menores valores de LT-CD4+. (PCDT de HIV, em Crianças e Adolescentes, 2024).

Importante destacar, que a progressão da infecção pelo HIV é mais rápida em crianças do que em adultos e os parâmetros laboratoriais, como CV-HIV e LT-CD4+, não apresentam a mesma sensibilidade em predizer risco de progressão da doença. (Marca, 2023)

A infecção pelo HIV em menores de 12 meses, devido à imaturidade imunológica, apresenta evolução mais rápida para fases avançadas da doença. A manutenção da replicação viral pode acarretar processo inflamatório persistente e desenvolvimento de doença cardiovascular, renal e hepática, além de outras doenças, sendo necessário controlar a replicação viral, precocemente. O controle da replicação viral precoce favorece a preservação do sistema imune, previne a resistência viral e a progressão para imunodeficiência avançada (PCDT HIV em crianças e adolescentes, 2024).

A determinação da variabilidade genômica do HIV-1 em crianças, dentre outras vantagens, ajuda na compreensão da dinâmica epidêmica local. Sanabani *et al.* (2013) identificaram, em crianças e adolescentes, a presença dos subtipos B (52,4%), BF1 (38,1%) e F1 (9,5%). Os autores salientaram que a alta proporção de

recombinantes BF1 pode estar relacionada à transmissão da infecção entre os cônjuges, favorecendo o processo de recombinação viral

Alta taxa de resistência ARV (9,3%) foi detectada em gestantes no Estado de Goiás (LIMA *et al.* 2016), refletindo a importância no monitoramento da resistência do HIV-1 em gestante e seus respectivos neonatos a fim de uma constante otimização do TARV para evitar a transmissão.

Simonetti *et al.* (2003) relataram a detecção de mutações de resistência ARV entre crianças tratadas e não-tratadas, enfatizando a alta dispersão de cepas virais com resistência. Diaz *et al.* (2008) observaram que na infecção vertical pelo HIV-1, logo após a transmissão, ocorre aumento gradual de mutações na população viral no hospedeiro.

Assim, a caracterização temporal, espacial, molecular e clínica da dispersão do HIV-1 em crianças e mães permite, fornecer dados sobre a dinâmica da epidemia do HIV-1 na região Nordeste, sua influência na prevalência do vírus em diversas populações, seu papel na origem de recombinantes e resistência ARV.

Dessa forma, compreender os padrões de resistência em crianças é fundamental, pois estes dados podem auxiliar os médicos na seleção de um esquema de tratamento mais potente e com mais chance de resposta favorável.(Yeganeh, 2018)

2.2.1 Dados epidemiológicos sobre a transmissão vertical do HIV

Estima-se que a cada minuto, uma criança seja infectada pelo HIV ao redor do mundo, e que cerca de 1.000 óbitos sejam registrados (UNAIDS, 2007). A maioria dessas crianças nascem em países que possuem recursos limitados, pois cerca de 90% das mulheres grávidas que precisam de antirretrovirais para prevenir transmissão vertical, estão situadas na África Subsaariana, e no leste, sul e sudeste asiáticos (UNAIDS, 2008).

No Brasil, tem-se destacado um crescimento nos casos decorrentes de relações heterossexuais nas duas últimas décadas. Essa mudança pode estar associada ao crescimento da infecção no sexo feminino, incluindo mulheres em idade fértil, o que reforça a necessidade de atenção direcionada para esse grupo vulnerável (BRASIL, 2019; BRASIL, 2017). Ainda nesse mesmo período, mais de 140 mil casos de gestantes com HIV foram registrados, refletindo uma situação

epidemiológica preocupante. Em relação à distribuição regional, a região sudeste lidera o número de casos com 37,4%, em seguida Sul, com 29,5%; Nordeste, com 18,3%; Norte, com 8,9% e Centro-Oeste, com 5,9%. A disparidade regional revela a capacidade de resposta dos sistemas de saúde locais, que constantemente enfrentam desafios a partir de condições socioeconômicas e infraestrutura (Araújo *et al.*, 2025).

Entre 2010 e 2020 observou-se um aumento de mais de 30% na taxa de detecção do HIV em gestantes. Esse crescimento pode ser explicado pelo aumento da frequência de diagnóstico durante o pré-natal e intensificação dos métodos de prevenção da transmissão vertical. É importante destacar que a ampliação do acesso aos serviços de saúde, especialmente na busca do diagnóstico precoce, evidencia um impacto positivo de políticas públicas à saúde reprodutiva. Porém, vale salientar que essa evolução não foi homogênea entre as regiões do Brasil: as regiões Norte e Nordeste apresentaram os maiores aumentos proporcionais da detecção de casos na última década, sendo 111,3% e 73,8% respectivamente. Isso evidencia a necessidade de ampliar ações preventivas e assistenciais em regiões mais suscetíveis a fim de mitigar as desigualdades regionais no enfrentamento da epidemia de HIV (BRASIL, 2019; BRASIL, 2017; Lopes *et al.*, 2023)

A transmissão vertical do HIV pode acontecer em diferentes períodos: durante a gestação, no periparto (durante trabalho de parto e nascimento), ou no pós-parto, através da amamentação. Estima-se que cerca de 35% das transmissões aconteçam no período intrauterino, principalmente nas últimas semanas de gestação; 65% ocorram durante o periparto, e entre 7% e 22% durante a amamentação (BRASIL, 2019; Kleinubing, 2019). O manejo adequado durante o parto e orientações para evitar amamentação podem ser importantes, quando necessários, para mitigar os riscos de transmissão.

No Brasil, tanto a AIDS quanto a infecção pelo HIV fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças. A AIDS foi incluída em 1986, enquanto que a infecção pelo HIV foi apenas em 2014, o que reflete evolução da vigilância epidemiológica no país. A progressão dos casos de HIV/AIDS em mulheres com idade reprodutiva contribuiu para o aumento de taxas de transmissão vertical, revelando um grande desafio para a saúde pública atual (BRASIL, 2019; Kleinubing, 2019).

A presença do HIV durante a gestação tem influência importante na qualidade de vida das mulheres, o que gera repercussões negativas para mãe e recém-nascido, principalmente quando o diagnóstico é realizado tarde. Como consequência disso, o acesso ao tratamento oportuno torna-se mais difícil, o que afasta a possibilidade do alcance da eliminação da transmissão vertical do HIV (Ayala; Moreira; Francelino, 2019; Silva; Silva; Ferreira, 2019)

Vários fatores têm sido associados ao aumento da transmissão vertical do HIV, incluindo alta carga viral materna, não adesão ao tratamento com TARV, ruptura prolongada das membranas amnióticas (> 4 horas), via de parto vaginal, prematuridade do recém-nascido e uso de substâncias psicoativas. Mulheres jovens, com baixo nível socioeconômico e baixo nível de escolaridade, formam um grupo de alto risco para a infecção perinatal (Bick *et al.*, 2018; BRASIL, 2019; Silva; Vasconcelos; Alves, 2021). Além disso, é importante destacar que esses fatores são agravados pela desigualdade de gênero e pela dificuldade no acesso a serviços de saúde de qualidade, o que requer ações articuladas e inclusivas pelo sistema de saúde.

Diante desse cenário, é importante que haja uma aplicação de uma abordagem ampla e integrada para lidar com HIV em pacientes gestantes, levando em consideração especificidades locais, bem como, adesão de estratégias preventivas durante pré-natal. A vigilância epidemiológica possui papel crucial, pois permite acompanhar a evolução dos casos ao longo do tempo e identificar problemas na assistência, possibilitando adoção de medidas preventivas e corretivas em tempo oportuno. Ainda, a vigilância contínua é essencial para analisar a dimensão do problema em diferentes contextos, e assim, direcionar ações para controle da transmissão vertical.

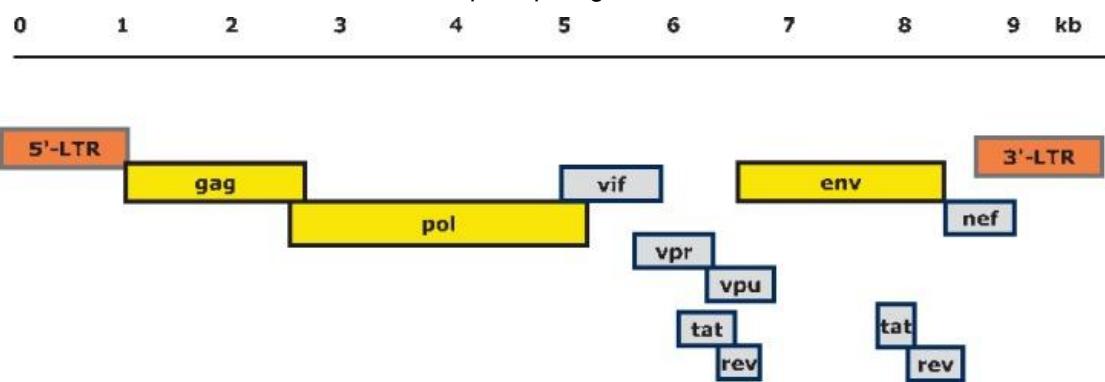
2.3 Organização genômica e replicação do HIV-1

O genoma do HIV-1 é composto por duas fitas idênticas de RNA. Está associado a enzimas virais essenciais, envoltas por um capsídeo icosaédrico formado principalmente pela proteína p24, que confere estabilidade estrutural ao complexo ribonucleoproteico (German Advisory Committee Blood, 2016).

A infecção se inicia com a adsorção dos vírions na superfície celular mediado pela interação entre o domínio gp120 do HIV-1, e receptores celulares (Moore *et al.*,

1993; Weiss, 1993). O CD4 é o principal receptor para o HIV-1 e sete receptores transmembrana de quimiocinas, entre eles, CCR5 e CXCR4, são os principais correceptores do HIV-1 *in vivo* (Clapham; McKnight. 2002). Após a ligação realizada pelos correceptores, membranas do vírus e da célula hospedeira se fusionam e o núcleo viral é liberado para o interior citoplasmático. O desnudamento viral envolve fatores celulares e proteínas virais Nef e Vif. O genoma de RNA é retrotranscrito em um DNA dupla fita proviral pela TR, cuja fidelidade de reação é influenciada pela proteína celular APOBEC3G (ou CEM15) (Harrich; Hooker, 2002; Hirsch;Curran, 1990). Esse material genético é organizado em genes estruturais (*Gag*, *Pol* e *Env*) e genes acessórios/regulatórios (*Vif*, *Vpr*, *Vpu*, *Tat*, *Rev* e *Nef*). Cada um desempenhará funções importantes tanto para a replicação viral quanto para a evasão imune e progressão da infecção. Além dos genes, o DNA é flanqueado nas extremidades por sequências de repetição terminal longa (LTR). A região 5' LTR codifica o promotor para a transcrição dos genes virais (German Advisory Committee Blood, 2016; Zhang; Crumpacker, 2022) (figura 1).

Figura 1. Genoma do HIV-1 evidenciando seus principais genes.



Fonte: German Advisory Committee Blood (2016), p. 204.

Em detalhe, o gene *Vif* é responsável pela neutralização do efeito ARV da proteína APOBEC3G por impedir sua expressão e a incorporação de novos vírions (Kao *et al.*, 2003; Mariani *et al.*, 2003; Marin *et al.*, 2003; Sheehy *et al.*, 2002). O *Vpr* gerará o complexo de pré-integração do DNA, que o guiará ao núcleo hospedeiro, adentrando-o através dos poros de membrana. Além da proteína *Vpr*, a MA p17 também possui papel relevante nesse contexto e outras proteínas associadas do vírus, como a TR, a integrase e proteínas do hospedeiro como a LEDGF/p75,

importinas, BAF e Nup153 (Farnet; Haseltine, 1991; Haffar; Bukrinsky, 2005; Le Rouzic; Benichou, 2005; Popov *et al.*, 1998).

O gene *env* codifica a glicoproteína precursora gp160, posteriormente clivada em duas subunidades: gp120 e gp41 (Blumenthal; Durell; Viard, 2012). A gp120 é responsável pelo reconhecimento e ligação ao receptor CD4 e aos correceptores CCR5 ou CXCR4 na superfície de células T auxiliares, macrófagos e células dendríticas (O'Connal; Kim; Excler, 2014). Já a gp41 medeia a fusão da membrana viral com a membrana plasmática da célula alvo, permitindo a entrada do capsídeo no citoplasma (Blumenthal; Durell; Viard, 2012).

2.4 Mecanismos de resistência do HIV

A variabilidade genética viral pode ser conferida através de erros no processamento pela TR, por recombinação quando ocorre infecção de uma célula hospedeira por mais de uma variante, bem como acúmulo de variantes no decorrer da infecção (Abram *et al.*, 2010; Coffin, 1995; Levy *et al.*, 2004; Mansky, 1996; Perelson; Ribeiro, 2013). Sendo assim, a seleção de variantes resistentes a drogas depende da continuação da replicação viral durante a terapia incompleta, resultado da aquisição de MRD e replicação viral. É importante salientar que em pacientes não tratados há surgimento também de vírus HIV resistentes à droga. Entretanto, seus níveis são indetectáveis quando comparados às partículas suscetíveis, pois não há pressão seletiva (Perelson; Ribeiro, 2013).

Muitas diferenças nas características biológicas das variantes virais e suas interações com o hospedeiro são causadas pela diversidade do HIV-1 (Leal and Villanova, 2010), tais como as diferenças entre variantes que ocorrem em termos de adaptação evolutiva (Leal *et al.*, 2008), as taxas de mutação, o tropismo celular (Leal and Villanova, 2010), as respostas à TARV (Geretti *et al.*, 2009), a aquisição de resistência a drogas (Diaz *et al.*, 2008), os níveis de células T antes da TARV (Soares *et al.*, 2007), a progressão da doença (de Brito *et al.*, 2006), as respostas às vacinas (Ferreira, 2012) e as taxas de transmissão entre indivíduos em diferentes categorias de exposição populacional (Collinger *et al.*, 2013).

O aparecimento de resistência é induzida pela pressão seletiva exercida sobre o vírus, principalmente aos ITRN e aos IP. (Santos *et al.*, 2009).

Nesse contexto, pode-se classificar MRD, em primárias, que são aquelas que reduzem a suscetibilidade a drogas, e em MRD acessórias, que aumentam a aptidão de variantes que contém MRD primárias e contribui para reduções profundas na suscetibilidade a droga. Não há resistência cruzada, pois quando há resistência a uma classe de ARV, haverá suscetibilidade a outra classe ainda não adotada (Larder, 1994). Por outro lado, estudos apontam que pode haver resistência cruzada dentro de uma mesma classe de ARV (Melikian *et al.*, 2012; Melikian *et al.*, 2014; Rhee *et al.*, 2010; Tang; Shafer, 2012; Whitcomb *et al.*, 2003). Ainda nessa perspectiva, é importante destacar que há MRD que são resistentes e suscetibilidade a diferentes ARV da mesma classe (Whitcomb *et al.*, 2002). Por isso, dá-se importância para uso de ARV de mesma classe em combinação ou em sequência para avaliação do perfil de mutação de resistência. Além disso, estudos têm mostrado que taxas de resistência a drogas têm sido mitigadas a partir do monitoramento precoce do rebote virológico, com uso de aconselhamento de adesão ou modificação do regime, conforme necessário, antes da evolução para múltiplas mutações de resistência. (Charest *et al.*, 2014; Gupta *et al.*, 2009; Gregson *et al.*, 2016).

Muitos regimes de TARV são suficientes, em primeira linha, para bloquear a replicação do HIV-1 e manter longos períodos de supressão viral. Como resultado, estudos têm mostrado que casos de falhas virológicas e resistência emergem a partir da aderência incompleta ao tratamento (Chi *et al.*, 2007; Geretti *et al.*, 2013; *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*, 2016).

2.6 Resistência ARV em crianças e adolescentes

Taxas elevadas de resistência a ITRNN são relatadas entre mulheres que vivem em locais com recursos limitados, e isso contribui para o aumento significativo de transmissão de resistência a drogas (TRD) entre bebês e crianças vivendo com HIV. Estudo sul-africano (2011 a 2012) têm detectado um perfil de resistência a ITRNN em 65% das GVHIV (Samuel *et al.*, 2016). Além disso, outro estudo utilizando uma grande coorte de pares mães-crianças nos países da África do Sul, no Brasil e na Argentina evidenciou a maior propensão de TRD por mulheres de viremia detectável, comparadas com aquelas em supressão virológica (Yeganeh *et*

al., 2018). Isso revela a importância de otimizar os regimes de TARV para manter a supressão virológica, durante toda a gravidez.

Em estudos europeus (1993-2017), a prevalência de TRD por ITRN, ITRNN e IP têm sido relatada entre 3,6 a 14,6%, 17,9 a 26% e 0 a 10,4% respectivamente, entre crianças vivendo com HIV (Frange *et al.*, 2018; Rojas Sanchez *et al.*, 2018). As taxas de resistência geral a drogas, em crianças vivendo com HIV em locais com recursos limitados durante 2004 a 2015 foram relatadas em 13-40%, e 34-79% em crianças que sofreram exposição prévia ao TARV (Boerma *et al.*, 2017; Kuhn *et al.*, 2014; Inzaule *et al.*, 2018; Louis *et al.*, 2019; Poppe *et al.*, 2017). Além disso, uma meta-análise de 2016, que incluiu dados oriundos de 19 estudos, resultando em um total de 2.617 crianças vivendo com HIV, encontrou uma alta prevalência de resistência a drogas antes do tratamento em 42,7% naquelas expostas ao TARV. A resistência aos IP pré-tratamento, em bebês e crianças com HIV também têm sido relatadas, entretanto em taxas mais baixas de prevalência (<3%), exceto o que têm sido encontrado em um estudo europeu (10,4%) (Boerma *et al.*, 2017; Frange *et al.*, 2018; Inzaule *et al.*, 2018; Kuhn *et al.*, 2014; Rojas Sanchez *et al.*, 2018). Até o momento, não há informações sobre TRD por INI, em bebês ou crianças com HIV, em cenários com recursos limitados.

As taxas de resistência medicamentosa, em crianças ou adolescentes vivendo com HIV perinatal, são geralmente elevadas tanto em contextos favorecidos financeiramente como em recursos limitados, provavelmente devido a uma combinação de exposição prolongada ao TARV e sua não adesão. Em uma coorte de 234 crianças e adolescentes com HIV perinatal nos EUA (2007 a 2009), 61% delas possuíam resistência a pelo menos um ITRN, 45% a pelo menos um ITRNN e 34% a pelo menos um IP, e 18% possuíam resistência as três classes (Van Dyke *et al.*, 2016). Já outro estudo, realizado na África Subsaariana, com 47 crianças e adolescentes, relatou uma prevalência de 87,2% com ≥ 1 mutação de resistência a ITRN, 65,9% com ≥ 1 mutação de resistência a ITRNN e 63,8% com ≥ 3 mutações de resistência a IP (Corrigan *et al.*, 2018). Além disso, têm sido relatado que adolescentes com diagnóstico recente de HIV adquirido horizontalmente no EUA (2003-2005) apresentavam elevada prevalência de mutações de resistência (18%), particularmente de ITRNN (15%) (Viani *et al.*, 2006).

2.6.1 Resistência aos inibidores de integrase

Os inibidores de integrase (INI) representam uma das classes mais recentes e eficazes de antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção pelo HIV, atuando por meio do bloqueio da integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, etapa essencial para a replicação viral e estabelecimento da infecção crônica. A interrupção deste processo impede a formação do provírus integrado, resultando em falha da replicação viral e posterior supressão da carga viral plasmática (Espeseth *et al.*, 2000; Trivedi *et al.*, 2020).

Do ponto de vista clínico, os INI tornaram-se pilares da terapia antirretroviral combinada (TARV), sendo recomendados como parte dos esquemas de primeira linha pelas principais diretrizes internacionais, devido à sua elevada potência antiviral, alto nível de barreira genética à resistência e perfil favorável de efeitos adversos (Gallant *et al.*, 2017; Saag *et al.*, 2020). Estudos demonstram que esquemas baseados em INI alcançam supressão viral mais rápida, quando comparados a regimes contendo inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos ou inibidores de protease (Jacobson; Ogbuagu, 2018; Saag *et al.*, 2020).

O primeiro fármaco desta classe aprovado para uso clínico foi o raltegravir (RAL), seguido pelo elvitegravir (EVG), que introduziu o conceito de coadministração com potenciadores farmacocinéticos, como o cobicistate (Temesgen, 2012). A segunda geração de INI, representada pelo dolutegravir (DTG) e bictegravir (BIC), elevou a potência e a barreira à resistência, além de apresentar boa tolerabilidade e posologias mais convenientes (Brar *et al.*, 2025; Oliveira *et al.*, 2018). Mais recentemente, o cabotegravir (CAB) tornou-se o primeiro INI disponível em formulação injetável de longa ação, ampliando as possibilidades terapêuticas e representando um avanço significativo para pacientes com dificuldades de adesão ao tratamento diário (Zeuli *et al.*, 2022).

A evolução cronológica desses fármacos acompanha o aprofundamento do conhecimento sobre a estrutura e o funcionamento da integrase do HIV. A compreensão detalhada dessa enzima e de suas etapas catalíticas foi importante para o aprimoramento progressivo dos INI, permitindo o desenvolvimento de compostos com maior eficácia antiviral, elevada barreira genética à resistência e perfis farmacocinéticos mais favoráveis (Li *et al.*, 2023).

A IN é uma enzima viral essencial no ciclo de replicação do HIV, ela catalisa a inserção do DNA viral recém-sintetizado no genoma da célula hospedeira, um passo crítico para a formação do provírus (Craigie, 2012). Esse processo de integração compreende basicamente duas reações sequenciais catalisadas pela integrase: primeiro, o processamento da extremidade 3' (*3'-processing*), e, em seguida, a transferência de cadeia (*strand transfer*) (Delelis *et al.*, 2008).

No processamento da extremidade 3', a integrase remove nucleotídeos terminais das extremidades 3' do DNA viral (tipicamente di- ou trinucleotídeos), expondo grupos hidroxila (–OH) nas bases invariantes (como um dinucleotídeo CA) que serão usados na etapa seguinte (Hare; Maertens; Cherepanov, 2012). Na transferência da cadeia, uma vez que as extremidades 3' do DNA viral estão preparadas, a integrase utiliza os grupos –OH recém-gerados para atacar e trocar ligações fosfodiéster no DNA alvo da célula hospedeira, promovendo a covalente inserção dos terminais virais no genoma da célula (Craigie, 2012).

Os INIs atuam principalmente bloqueando a etapa de transferência de cadeia. Esses fármacos se ligam ao sítio ativo da integrase (na forma do intasoma, complexo da integrase com o DNA viral), coordenando íons metálicos (como Mg²⁺) e competindo com o DNA alvo, o que impede a reação de transferência da cadeia (Zhao *et al.*, 2022).

A eficácia dos INIs pode ser comprometida pelo surgimento de mutações de resistência na integrase viral. Essas mutações são classificadas em principais (*major*), que reduzem diretamente a suscetibilidade ao fármaco, e secundárias (*accessory*), que por si só não conferem alta resistência, mas podem compensar o impacto na capacidade replicativa do vírus. Além disso, podem aumentar o nível de resistência quando combinadas com mutações principais (Zhao *et al.*, 2022).

Padrões clássicos de resistência têm sido inicialmente caracterizados para os INIs de primeira geração, como raltegravir (RAL) e elvitegravir (EVG). As mutações mais frequentes ocorrem nas vias envolvendo os resíduos Y143, Q148 e N155, especialmente Y143R/H/C, Q148H/K/R e N155H (com mutações acessórias como G140S/A, E138K, T97A, entre outras) que aumentam a resistência e, às vezes, restauram a capacidade de replicação viral (Blanco *et al.*, 2011).

Quando se trata dos INIs de segunda geração, dolutegravir (DTG), bictegravir (BIC) e cabotegravir (CAB), a barreira genética à resistência é significativamente maior. No entanto, mutações como R263K e G118R têm sido identificadas. A

mutação R263K, por exemplo, foi descrita em casos clínicos com DTG, muitas vezes com custo de fitness para o vírus, o que limita sua propagação, mas ainda pode causar resistência intermediária (Llibre *et al.*, 2015). A mutação G118R tem efeito ainda mais pronunciado: estudos *in vitro* mostram que ela reduz fortemente a suscetibilidade ao DTG e pode surgir como via de escape mesmo em pacientes naïve a INI (Rhee *et al.*, 2022).

Além disso, há resistência cruzada entre diferentes gerações de INIs. Por exemplo, em pacientes que falham com CAB (formulação de longa ação), mutações como Q148R, N155H, G118R e R263K foram detectadas, sugerindo que variantes resistentes a DTG ou outros INIs podem comprometer também a eficácia do cabotegravir (Rhee *et al.*, 2022).

A diferença entre a barreira genética dos INIs é um dos fatores centrais para entender por que determinados fármacos geram resistência rapidamente enquanto outros mantêm eficácia mesmo diante de pressões seletivas prolongadas. Nesse sentido, a emergência de mutações como R263K e G118R, apesar de rara, evidencia que mesmo agentes de segunda geração podem selecionar vias de escape após períodos prolongados de replicação viral residual. Isso reforça a importância clínica de se compreender as distintas barreiras genéticas entre as drogas dessa classe.

A diferença entre a barreira genética dos INIs torna-se ainda mais evidente quando se observa a frequência e o impacto das mutações emergentes. Estimativas recentes indicam que, enquanto os inibidores de primeira geração (como raltegravir e elvitegravir) continuam a apresentar baixa barreira genética, os mecanismos de resistência surgem com relativa rapidez sob pressão terapêutica (Ferrer *et al.*, 2025).

Além disso, dados de vigilância global evidenciam uma tendência preocupante: a mutação R263K, associada à segundo geração (DTG, BIC e CAB), tem sua prevalência aumentando em amostras de RNA ao longo de anos recentes (0,5% para 1,5% entre 2018 e 2024) (Kagan *et al.*, 2025). Essa observação mostra que, embora a barreira genética desses inibidores seja elevada, ela não é absoluta, e vias de escape específicas podem se tornar mais relevantes com uso prolongado ou falhas intermitentes.

No que se refere ao cabotegravir (CAB), estudos genotípicos identificaram mutações de resistência emergentes em pacientes com falha virológica ao regime injetável. Um trabalho de Rhee *et al.* (2022) detalha correlatos genéticos da

resistência à integrase para o CAB, identificando posições como G118R e R263K entre as mais críticas para a redução da suscetibilidade.

Além disso, uma meta-análise recente avaliou a falha virológica e a emergência de resistência em esquemas com cabotegravir + rilpivirina de longa ação (CAB/RPV). Apesar das taxas globalmente baixas de falha (~1% em regimes de manutenção), quando ocorre falha, aproximadamente 40–70% dos casos genotipados apresentam mutações de resistência à integrase, com resistência cruzada para dolutegravir em muitos deles (Navarro *et al.*, 2025).

Esses dados têm implicações clínicas importantes, como no âmbito da falha virológica e persistência da replicação, que mesmo com drogas de barreira alta, a emergência de mutações como R263K e G118R pode comprometer a supressão viral, especialmente em pacientes com aderência subótima ou interrupções, resultando em replicação persistente e risco de progressão da doença. A escolha de esquemas de resgate é muito importante, pois a presença de mutações de resistência específicas pode guiar a seleção de novas opções terapêuticas. Por exemplo, a detecção de resistência cruzada entre CAB e DTG implica que, em pacientes que falharam com CAB, simplesmente trocar para DTG pode não restaurar totalmente a eficácia, exigindo avaliação genotípica cuidadosa. Além disso, embora ainda pouco frequente, há aumento na detecção de mutações associadas à resistência a INIs em populações previamente tratadas e, em alguns contextos, pode haver transmissão dessas variantes. A vigilância genotípica nacional ou local torna-se, portanto, cada vez mais relevante. Por exemplo, em um estudo chileno com mais de 5 mil amostras, os autores relataram resistência adquirida para CAB mesmo antes da incorporação deste fármaco em guias nacionais, sugerindo possíveis mecanismos de resistência cruzada (Ferrer *et al.*, 2025).

Essas implicações clínicas destacam não apenas o impacto individual das mutações de resistência, mas também a necessidade de estratégias robustas para identificá-las, interpretá-las e monitorá-las ao longo do tempo. Para tanto, os métodos de detecção da resistência assumem papel central: sejam pela identificação por sequenciamento populacional tradicional (Sanger), seja pelo emprego de tecnologias mais sensíveis, como o sequenciamento de nova geração (NGS), estratégias que permitem rastrear variantes com potencial clínico relevante (Revollo *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2024). Essas ferramentas se articulam com bancos de dados interpretativos como o *Stanford HIVdb*, ANRS e IAS-USA, que traduzem

perfis genotípicos em orientações terapêuticas. Além disso, a vigilância epidemiológica contínua, com avaliação da prevalência de resistência a INIs em diferentes populações e contextos, torna-se vital para detectar tendências emergentes e apoiar políticas de saúde pública. Por fim, a fronteira futura desse campo envolve não apenas o desenvolvimento de novos INIs, como formulações *long-acting* (como cabotegravir injetável), mas também estudos aprofundados sobre a compensação de *fitness viral*, dado que mutantes resistentes podem adquirir adaptações que restauram sua replicação e desafiam os regimes terapêuticos vigentes (Ciccacci et al., 2025; Underwood et al., 2022).

3. HIPÓTESE

A vigilância da disseminação de mutações de resistência e a determinação da variabilidade genômica do HIV-1 ajuda na compreensão da dinâmica epidêmica local e representa uma estratégia essencial, para o controle desses retrovírus, bem como influencia na prevalência do vírus na origem de recombinantes e resistência ARV.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Caracterizar o perfil de resistência, de pares mães - filhos infectados pelo HIV e avaliar os perfis de mutações de resistência ao HIV, associadas aos inibidores de integrase, em pacientes pediátricos, em falha virológica, acompanhados em serviços de referência em HIV/AIDS, dos Estados do Maranhão e Pernambuco, no período de 2007 a 2022.

4.2 Objetivos específicos

- a) Descrever a transmissão de variantes resistentes do HIV-1, em pares mães-filhos acompanhados nos ambulatórios de referência em HIV/AIDS, nos anos de 2007 a 2022, nas cidades de Recife-Pernambuco e São Luís-Maranhão;
- b) Analisar o perfil de mutação de resistência aos inibidores de integrase, em pacientes pediátricos, infectados verticalmente, pelo HIV, e em falha virológica,

através de sequências de genotipagem, disponibilizadas pelo Ministério da saúde.

- c) Caracterizar, filogeneticamente, as cepas virais em pares mães-filhos de Recife-PE e São Luís-MA;
- d) Conhecer a relação do status de mutação de resistência das crianças infectadas pelo HIV;
- e) Identificar acúmulo de mutação de resistência aos inibidores de integrase, correlacionando-os à progressão laboratorial do HIV;
- f) Determinar a frequência de subtipos do HIV-1 em mães e crianças infectadas;
- g) Avaliar as taxas de recombinação e características filogenéticas entre diferentes cepas do subtipos B, F e C e recombinantes BF do HIV-1, na população de crianças e mães infectadas pelo HIV, no Nordeste do Brasil.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo, local e período

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, sobre caracterização genotípica do HIV, realizado com 15 pares mães-filhos infectados pelo HIV e trinta e uma crianças com perfil de mutação de resistência associados aos inibidores de integrase, e em falha virológica, acompanhados nos serviços de referência de HIV/AIDS, dos Estados do Maranhão e Pernambuco, dos anos de 2007 a 2022.

A pesquisa foi desenvolvida, dos meses de Outubro de 2021 a Setembro de 2024, nos Estados do Maranhão e Pernambuco, especificamente nos serviços de referência (SAE materno e infantil) das cidades de São Luís - MA e Recife - PE, nas seguintes instituições: Maternidade de alto risco de Imperatriz, ambulatório de infectologia pediátrica do HUUFMA, e ambulatório de Infectologia pediátrica do HUOC-UPE.

5.2 População

5.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão dos participantes na pesquisa foram, simultaneamente: ter diagnóstico de HIV; estar em acompanhamento especializado

nas unidades de referência selecionadas para o estudo, compor par mãe e filho, cujo filho tenha sido infectado por TV, ter realizado exame de genotipagem e ter dados disponibilizados pelo MS.

Foram incluídas na pesquisa, tanto as gestantes virgens de tratamento, que tiveram diagnóstico durante a gestação e coletaram genotipagem pré-tratamento, quanto as grávidas vivendo com HIV já em tratamento prévio, que necessitaram realizar genotipagem, por falha virológica.

Além disso, o estudo incluiu crianças e adolescentes (< 18 anos), infectados por TV pelo HIV, que obedeceram a todos os critérios acima, que estavam em TARV em falha virológica e que tiveram sequenciamento da região da integrase do HIV.

5.3. Métodos de coleta de dados

Os dados foram coletados a partir do Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA), da Secretaria de Atenção Especializada do Maranhão, do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC/ UPE) e do Ministério da Saúde. Foram acessados os bancos de dados com informações sobre genotipagem (SISGENO), carga viral, contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ (SISCEL) e dados de dispensação de medicamentos ARV (SICLOM).

As informações foram extraídas dos registros disponíveis nos serviços de arquivo médico, dos ambulatórios especializados em HIV/AIDS, onde esses pacientes foram acompanhados.

5.4 Categorização das variáveis

As variáveis do estudo foram divididas em dependentes e independentes. O subtipo viral do HIV-1 foi determinado como dependente e categorizado como subtipo B, F, C e recombinante BF.

APÊNDICE A – QUADRO 1: Variáveis sociodemográficas

Variável	Definição	Categorização
Idade	Expressa em anos. Correspondente ao período da coleta.	-

Data de obtenção da sequência	Data da coleta mais próxima à data do parto.	-
Gestação	Paciente em gestação no momento da coleta para genotipagem.	1- Sim 2- Não 3- Não se aplica
Sexo	Sexo biológico do paciente.	1- Masculino 2- Feminino 3- Não informado
Naturalidade (cidade e estado)		

APÊNDICE B - QUADRO 2 - Variáveis laboratoriais e terapêuticas.

Variável	Definição	Categorização
O diagnóstico foi estabelecido no dia do parto ou antes?		1- Antes 2- No dia do parto
Contagem de células T CD4+ mais próxima do parto e atual	Nº de linfócitos T CD4+ circulantes no sangue periférico. Resultados expressos em nº células/mm ³ .	-
Data da realização da contagem de células T CD4+ (mês/ano)	Data da coleta mais próxima à data do parto e da última coletada.	-
Carga viral mais próxima do parto e atual	Presença de RNA viral circulante no sangue periférico. Resultados expressos em nº cópias RNA viral/mL	
Data da realização da carga viral (mês/ano)	Data da coleta mais próxima ao parto e da última realizada	
Data da realização da 1 ^a genotipagem (mês/ano)		
Tipos de TARV administradas aos pacientes	Determinar quais combinações terapêuticas de antirretrovirais foram utilizadas	
Esquema terapêutico inicial		
Esquema terapêutico atual		
Mudança de TARV		1- Sim 2- Não
Motivo da mudança do tratamento		

Identificação de falha terapêutica		
Registro de resistência à TARV		
Uso regular de antirretroviral		1- Sim 2- Não

5.5 Análise e processamento de dados

Os dados coletados foram tabulados e distribuídos em tabelas de frequência, e correlacionados com os dados sociodemográficos, laboratoriais, terapêuticos, epidemiológicos e genéticos.

Todas as sequências foram analisadas em termos de recombinação genética, T CD4+ e CV-HIV.

A análise das MRD ARV do HIV-1 foi realizada por meio do envio das sequências ao banco de dados de resistência do HIV da Universidade de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>), que utiliza uma lista padronizada de mutações principais de resistência ao HIV-1 (<https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf>)

A resistência aos ARV foi classificada com base na saída do banco de dados Stanford como: suscetível, intermediária (incluindo resistência de baixo e médio níveis) e resistente (alto nível de resistência).

5.5.1 Análise estatística

O teste de qui-quadrado de Person e o teste exato de Fisher foram utilizados, para a análise das variáveis categóricas. Para a comparação de medianas, em variáveis contínuas, aplicou-se Kruskal-Wallis. Para selecionar as variáveis mais significantes foi empregada uma regressão logística stepwise. Os dados foram analisados com o software STATA V.13 (STataCorp., USA).

5.5.2 Determinação dos subtipos de HIV

A determinação preliminar dos subtipos do HIV-1 foi realizada utilizando programas de referência online: HIV-1 COMET (10.1093/nar/gku739), os programas de análise de sequência HIVdb, no site da Universidade Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>; 10.1097/01. aids.0000216363.36786.2b; 10.1038/81407), e a Ferramenta REGA para Determinação dos Subtipos do HIV-1. (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>), com uma interpretação inequívoca do subtipo, com uma porcentagem de identidade de 97 a 100% em todos os três programas, sendo o subtipo considerado determinado de forma confiável.

5.5.3 Análise filogenética

Para investigar as relações filogenéticas das sequências de ambos os grupos (mães e filhos), foram realizadas uma comparação dessas, com as dez principais sequências obtidas através de Download do HIV BLAST (https://www.hiv.lanl.gov/contentsequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html).

As sequências do HIV BLAST e as sequências deste estudo, foram alinhadas utilizando o MAFFT e editadas pelo Aliview.

Para cada subtipo, foi construída uma árvore filogenética de máxima verossimilhança (ML), com um modelo geral de substituição nucleotídica mais gamma (GTR+G), e o teste de razão de verossimilhança aproximada de Shimodaira-Hasegawa (SH-aLRT) 00ED foi utilizado para testar o suporte dos ramos com 1.000 replicatas.

5.5.4 Análise de recombinação

Para determinar a extensão da recombinação em sequências de HIV, utilizou-se o software SIMPLOT versão 3.5.1 (Silver *et al.*, 2018) e o software RDP versão 5 (Martin; Ribicki, 2000).

Os seguintes parâmetros foram empregados no SIMPLOT: modelo de substituição nucleotídica F84 com 1.000 replicatas de bootstrap, janela deslizante de 200, passos de 20 pares de bases e 90% de confiança.

A razão de transições/ transversões foi determinada, empiricamente, para cada alinhamento avaliado. Aplicou-se o pacote RDP, utilizando diversas técnicas de detecção de recombinação, incluindo o método 3Seq, Geneconv, MaxChi e Chimaera.

5.5.5 Análises da diversidade genética e de pressão seletiva positiva

Realizou-se uma análise de diversidade genética para comparar a distância entre sequências coletadas em diferentes momentos. Determinou-se as distâncias genéticas entre as sequências pertencentes aos subtipos B e F separando de acordo com o grupo de análise (mãe e filho), utilizando o MEGA 5.

Empregou-se, o modelo composto de máxima verossimilhança e o método de bootstrap para estimar a variância com 1.000 replicatas, adotando-se uma taxa de mudança entre os locais (Gama) de acordo com o modelo evolutivo escolhido para cada alinhamento.

A diversidade genética intra-subtipo entre as amostras coletadas em cada período foi inferida estimando a diversidade de nucleotídeos (π), implementada no MEGA 5. Para essa análise, as sequências foram agrupadas em diferentes alinhamentos, de acordo com o subtipo viral e o grupo.

A análise das pressões seletivas diferenciais ao longo dos locais de códons foi conduzida no programa CODEML do pacote PAML 4.4 (Yang, 2007), calculando os valores específicos de códons dN/dS (o parâmetro ω). Os alinhamentos de cada subtipo de HIV e grupo de análise foram testados para seleção positiva de forma independente e conjunta, utilizando os modelos M1a–M2a e M7–M8 (Wong *et al.*, 2004). Uma medida qualitativa da distribuição dos valores de ω ao longo dos locais de códons dos subtipos de HIV foi obtida traçando a distribuição beta com os parâmetros inferidos pelo modelo M7 (Yang *et al.*, 2000).

Uma comparação da intensidade da seleção ao longo dos genes entre os subtipos foi realizada utilizando a abordagem de Choisy *et al.* (2004), que empregou um teste pareado de soma de postos de Wilcoxon para verificar se o ω ponderado para cada códon, estimado sob o modelo discreto M3 (Yang *et al.*, 2000), diferia

significativamente entre os subtipos. Por fim, os algoritmos SLAC e FEL (Pond; Frost, 2005) do pacote HyPhy (Pond *et al.*, 2005) também foram utilizados para identificar os códons sob seleção positiva nos subtipos de HIV de forma independente e no conjunto de dados combinados.

6. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Este estudo foi submetido e aprovado, conforme Resolução 466/2012, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco - HC/UFPE CAAE 51758621.7.1001.8807, e Comitê de Ética e pesquisa da UFMA CAAE 57505422.6.0000.5086.

7. RESULTADOS

7.1 Artigo 1: Mutações de resistência a medicamentos e análise filogenética dos subtipos B e F do HIV-1 de mães e crianças com transmissão vertical

Aceito para publicação na BMC Doenças Infecciosas. Fator de Impacto: 3,4. Qualis: A3

Resumo

Introdução: Este estudo teve como objetivo descrever a transmissão de variantes resistentes ao HIV-1 e a caracterização filogenética das cepas virais em pares mãe-filho das cidades de Recife e São Luís, localizadas na região Nordeste do Brasil, no período de 2007 a 2022. **Métodos:** O estudo incluiu 15 pares mãe-filho com transmissão vertical confirmada pelo HIV-1. As sequências de genotipagem foram fornecidas pelo Ministério da Saúde do Brasil. As análises incluíram descrições dos perfis de mutação de resistência antirretroviral das mães e filhos, determinação de subtipos e análises filogenéticas. **Resultados:** Sete pares mãe-filho exibiram perfis de mutação semelhantes, com três não apresentando mutações e quatro exibindo mutações semelhantes nas classes de medicamentos inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos (ITRN) e não nucleosídicos (ITRNN). Entre quatro pares, foram observadas semelhanças de mutações para apenas uma classe de medicamentos antirretrovirais (ARV). Nos outros quatro pares, notaram-se perfis de mutação distintos, com duas crianças apresentando mutações em duas ou três classes de medicamentos e suas mães exibindo nenhuma ou uma mutação. A

substituição M184V foi detectada em quatro mães e três de seus filhos. Uma mãe e seu filho exibiram uma mutação no caminho 1 da mutação dos análogos de timidina. A substituição K103N, associada à resistência aos NNRTIs, foi identificada em quatro mães, mas apenas em dois de seus filhos. Por outro lado, a substituição G190A esteve presente em duas mães e seus filhos. Mutações conferindo resistência a efavirenz, nevirapina, lamivudina, abacavir e didanosina foram frequentemente observadas em ambos os grupos. Treze pares (86,6%) foram identificados com o subtipo B do HIV-1, enquanto dois (13,3%) foram identificados com o subtipo F1 do HIV-1. **Conclusões:** Diferenças nos perfis de mutação e resistência ARV para as classes de medicamentos NRTI e NNRTI foram observadas em metade dos pares mãe-filho, enfatizando a importância de estratégias terapêuticas individualizadas.

Palavras-chave: Resistência Antirretroviral; Genotipagem; Terapia Antirretroviral, Variantes do HIV; Sequenciamento Genético.

Introdução

Diversas evidências demonstraram uma redução significativa na TVHIV, com muitos países desenvolvidos alcançando uma taxa de transmissão anual de 0% [1]. Apesar desse sucesso, eliminar a TVHIV globalmente continua sendo um desafio, particularmente em países de baixa e média renda. A Organização Mundial da Saúde estima que, em 2023, aproximadamente 120.000 novas infecções por HIV ocorreram em crianças em todo o mundo; dessas, 86% ocorreram na África Subsaariana [2].

Em uma meta-análise de estudos brasileiros publicada em 2019, as taxas de TVHIV nas diferentes regiões do país nos 10 anos anteriores variaram de 1,8% a 27,8%, com uma redução significativa ao longo do tempo. As variações regionais refletem diferenças socioeconômicas e o sistema de saúde de um país com vastas dimensões territoriais [3]. Até o momento, apenas dois estados brasileiros (São Paulo e Paraná) alcançaram a meta de eliminar a TVHIV [4].

O impacto da TVHIV vai além da simples transferência do vírus da mãe para o filho; ele também envolve a transmissão de variantes do HIV que podem ser resistentes aos medicamentos ARV. A presença dessas variantes resistentes nos

filhos é um fator complicador, pois pode limitar as opções de TARV e aumentar o risco de falha terapêutica [5].

Em relação às MRD, Vaz et al. [6] relataram uma prevalência de 43,9% na região pol entre pares mãe-filho com transmissão vertical do HIV em um estudo realizado no Nordeste do Brasil. O estudo também demonstrou a predominância do subtipo B do HIV-1 (82,1%) e do recombinante BF (17,9%). Apesar da alta prevalência de MRD em pares mãe-filho, Schultze et al. [7] e Santos-Pereira et al. [8] demonstraram que essas mutações nas crianças estavam associadas a contagens mais baixas de linfócitos T CD4+, maiores cargas virais do HIV-1 e maior número de esquemas terapêuticos.

Embora a transmissão de variantes do HIV resistentes aos medicamentos seja uma preocupação, evidências sugerem que nem todas as variantes transmitidas se estabeleceram nas crianças. Esse fenômeno pode estar relacionado ao efeito da TARV pós-transmissão, que suprime a replicação das variantes resistentes, impedindo assim a progressão da resistência [9]. A hipótese de que a TAR pós-transmissão pode ter um efeito supressor sobre as variantes resistentes é uma área de crescente interesse, com implicações potenciais para otimizar esquemas terapêuticos em recém-nascidos expostos ao HIV. No entanto, essa hipótese requer mais validação por meio de estudos adicionais que empreguem técnicas de sequenciamento mais sensíveis e análises de DNA proviral e RNA viral circulante [10, 11].

Este estudo teve como objetivo caracterizar os perfis de resistência ARV de pares mãe-filho infectados pelo HIV, entender a transmissão de variantes resistentes e como essas dinâmicas influenciam a evolução da resistência nas crianças. Os indivíduos foram monitorados nos serviços de referência de HIV/AIDS em Recife, Pernambuco, e São Luís, Maranhão, Brasil, no período de 2007 a 2022.

Métodos

Desenho do estudo, localização e período

Este estudo foi conduzido de outubro de 2021 a setembro de 2024, em São Luís - Maranhão, e Recife - Pernambuco, nos seguintes locais: Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do

Maranhão e Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco.

População

O estudo incluiu 15 pares mãe-filho diagnosticados com infecções por HIV-1 que estavam sob acompanhamento terapêutico nas unidades de referência selecionadas. As mães incluídas englobaram tanto mulheres não tratadas previamente, diagnosticadas durante a gestação e submetidas à genotipagem pré-tratamento, quanto mulheres vivendo com HIV-1 que já estavam em tratamento anterior e necessitaram de genotipagem devido à falha virológica, durante a gravidez.

Entre os 15 pares mãe-filho, oito (53%) eram do Maranhão e sete (47%) de Pernambuco. Das crianças, oito (53%) eram do sexo masculino, e 10 (66,7%) iniciaram TARV nos primeiros dois anos de vida. Em um caso (6,7%), não foi encontrado registro de início de TARV. Nove crianças (60%) haviam iniciado TARV, sendo zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + nevirapina (NVP) em três casos (20%), AZT + 3TC + lopinavir/ritonavir em dois (13,3%), e AZT + 3TC + efavirenz (EFV) em dois casos (6,7%), enquanto nenhum tratamento foi descrito para três crianças (20%). Os pares mãe-filho 1, 2, 5 e 7 receberam o mesmo esquema de TARV (AZT + 3TC + NVP). As mães 3, 6, 8, 9 e 15 receberam esquemas baseados em EFV (Material Suplementar).

Coleta de dados

Os dados foram obtidos de fontes secundárias, incluindo prontuários médicos dos hospitais e ambulatórios onde os pacientes eram acompanhados, além de informações disponíveis nos sistemas do Ministério da Saúde: Laudo AIDS (laudo.aids.gov.br), SICLOM (gov.br/aids/pt-br/sistemas-de-informacao/siclod), SISCEL (gov.br/aids/pt-br/sistemas-de-informacao/siscel) e LACEN (Laboratório Central).

Foi utilizado um questionário específico para coletar variáveis sociodemográficas, laboratoriais e clínicas, que foram analisadas com o *software* Stata 13.0® (Estados Unidos

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE; CAAE 51758621.7.1001.8807) e da Universidade Federal do Maranhão (UFMA; CAAE 57505422.6.0000.5086).

Determinação dos subtipos de HIV-1 e resistência ARV

A determinação preliminar dos subtipos de HIV-1 foi realizada utilizando ferramentas de referência online, como o HIV-1 COMET [12], HIVdb da Universidade de Stanford [13, 14] e a Ferramenta de Subtipagem REGA HIV-1 [15]. As mutações de resistência ao HIV-1 foram analisadas utilizando a plataforma HIV Drug Resistance Database da Universidade de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>) [16].

Análise filogenética

Foi realizado um alinhamento inicial utilizando o MAFFT [17], incorporando as sequências de consulta e aquelas obtidas pelo HIV BLAST [18] que apresentaram maior similaridade. Árvores filogenéticas de máxima verossimilhança foram construídas para cada subtipo, com suporte dos clados obtido por meio de 1.200 réplicas de bootstrap utilizando o IQtree Web Server [19].

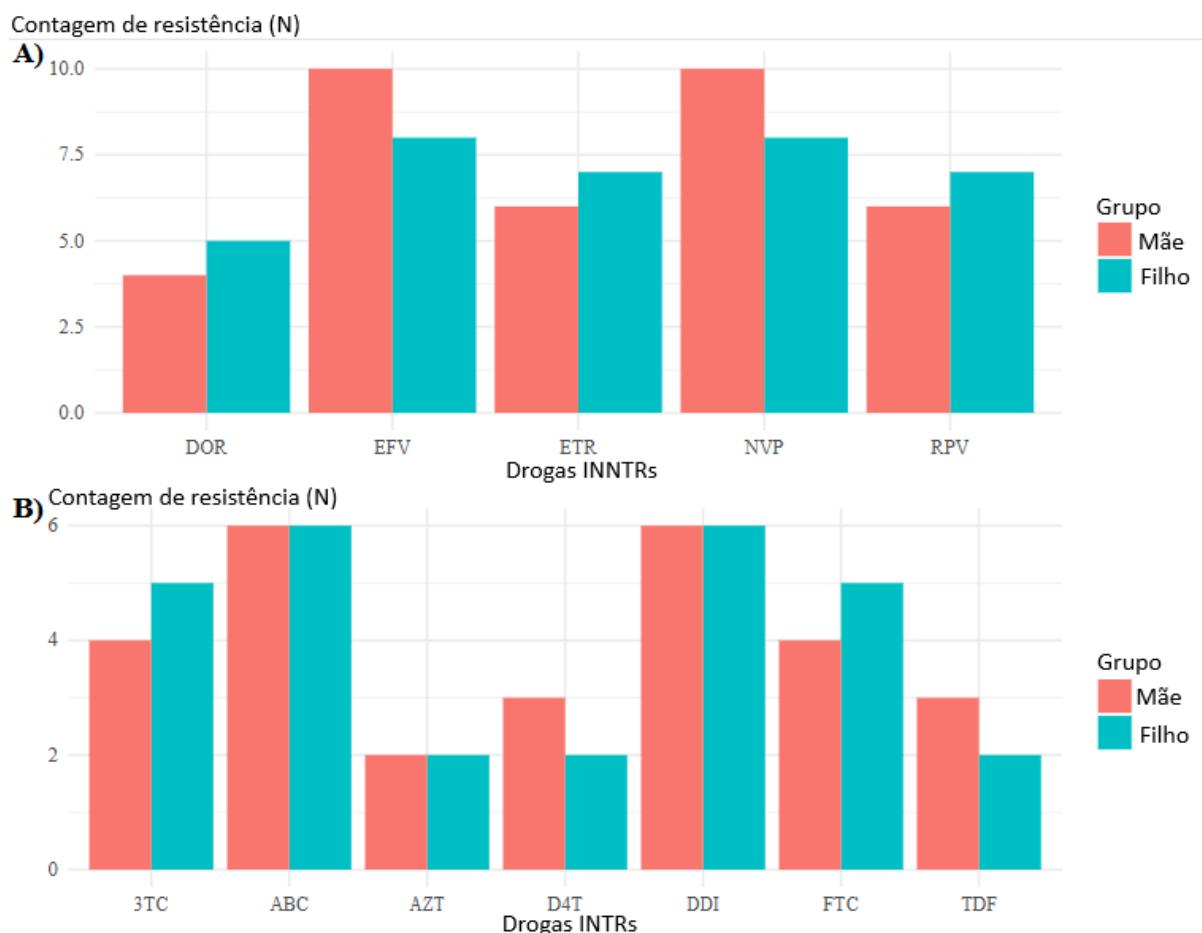
Análise de recombinação

A recombinação entre subtipos foi avaliada utilizando o software SIMPLOT versão 3.5.1 [11]. Os seguintes parâmetros foram aplicados: modelo de substituição de nucleotídeos F84, 1.000 réplicas de bootstrap, janela deslizante de 200 pb com passos de 20 pb e nível de confiança de 90%. A razão de transição/transversão foi determinada empiricamente para cada alinhamento.

Resultados

Uma comparação das mutações de resistência aos ITRN e ITRNN entre mães e crianças não revelou diferenças significativas na ocorrência dessas mutações (Figura 1).

Figura 2. Número de indivíduos (mães e crianças) com resistência a ITRNN (a) e ITRN (b) por grupo de estudo. Lamividina (3TC); abacavir (ABC); D4T, estavudina (D4T); didanosina (DDI); Doravirina (DOR); efavirenz (EFV); etravirina (ETR); FTC, enticitabina (FTC); ITRNN; ITRN, nevirapina (NVP), rilpovirina (RPV), fumarato de tenofovir disoproxil (TFD); zidovudine (AZT)



Entre as mutações associadas à resistência aos IRTN, a M184V foi a mais frequente (26,7%) (Figura 2). As mutações K219KR e K70E foram observadas em apenas uma mãe (6,7%) (Figura 2). As mutações M184I, M41L e T215FY foram identificadas, em apenas uma criança cada (6,7%) (Figura 2). Com relação às mutações associadas à resistência aos ITRNN, a K103N foi identificada em quatro pacientes (26,7%) de ambos os grupos. A mutação G190A foi mais frequente no

grupo das crianças (n=3 pacientes [20%]) em comparação ao grupo das mães (n=2 [13,3%]) (Figura 2). Mutações nas posições de aminoácidos 106 e 188 da TR foram encontradas apenas nas mães, enquanto as mutações nas posições 101 e 230 foram observadas apenas nas crianças.

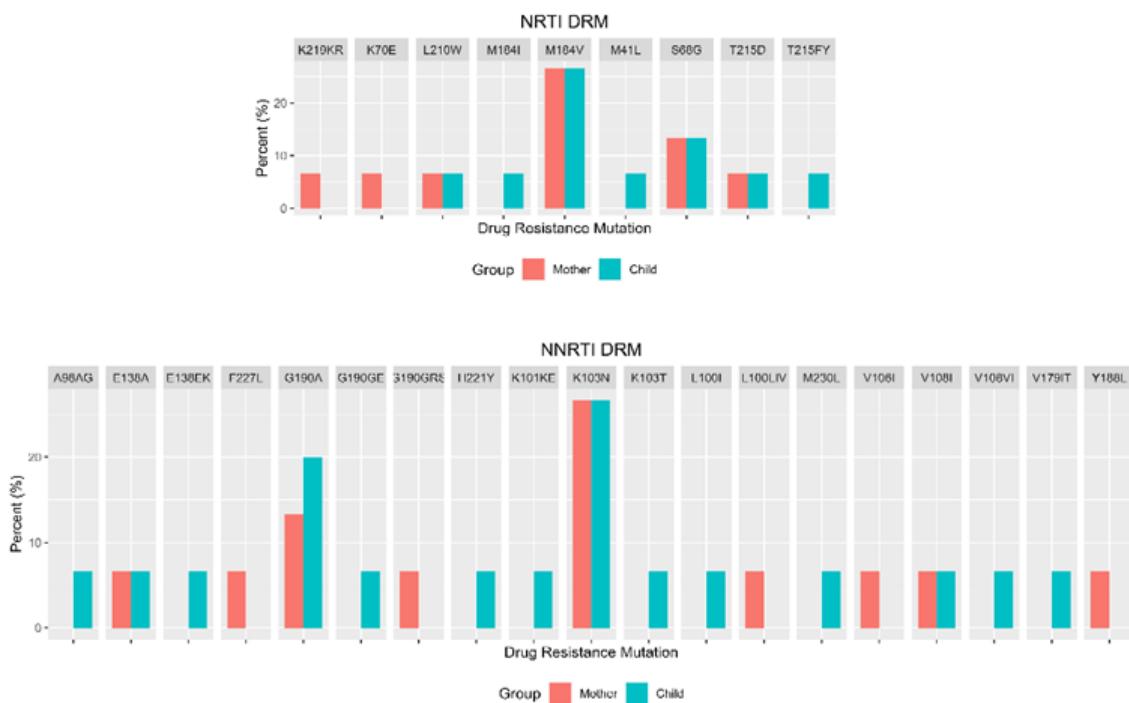
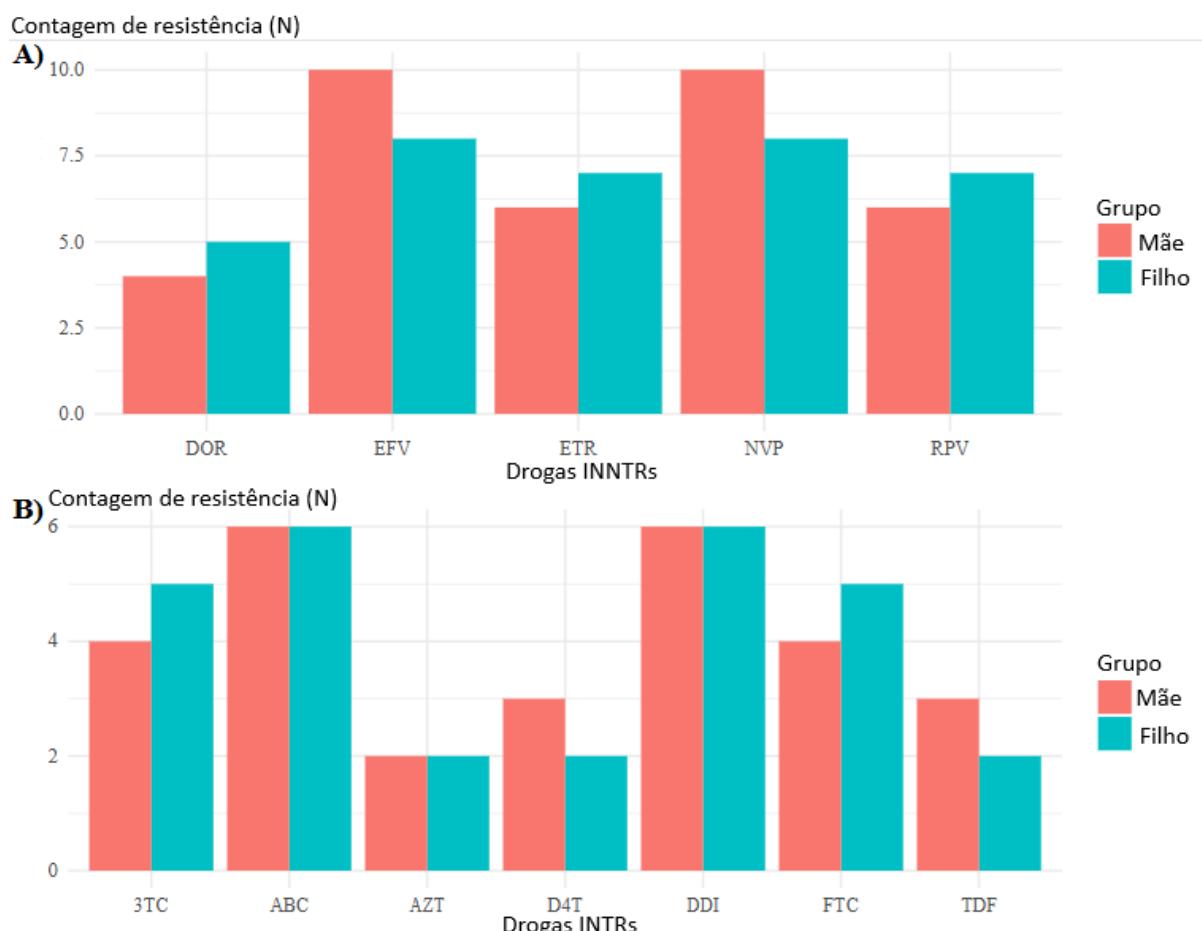


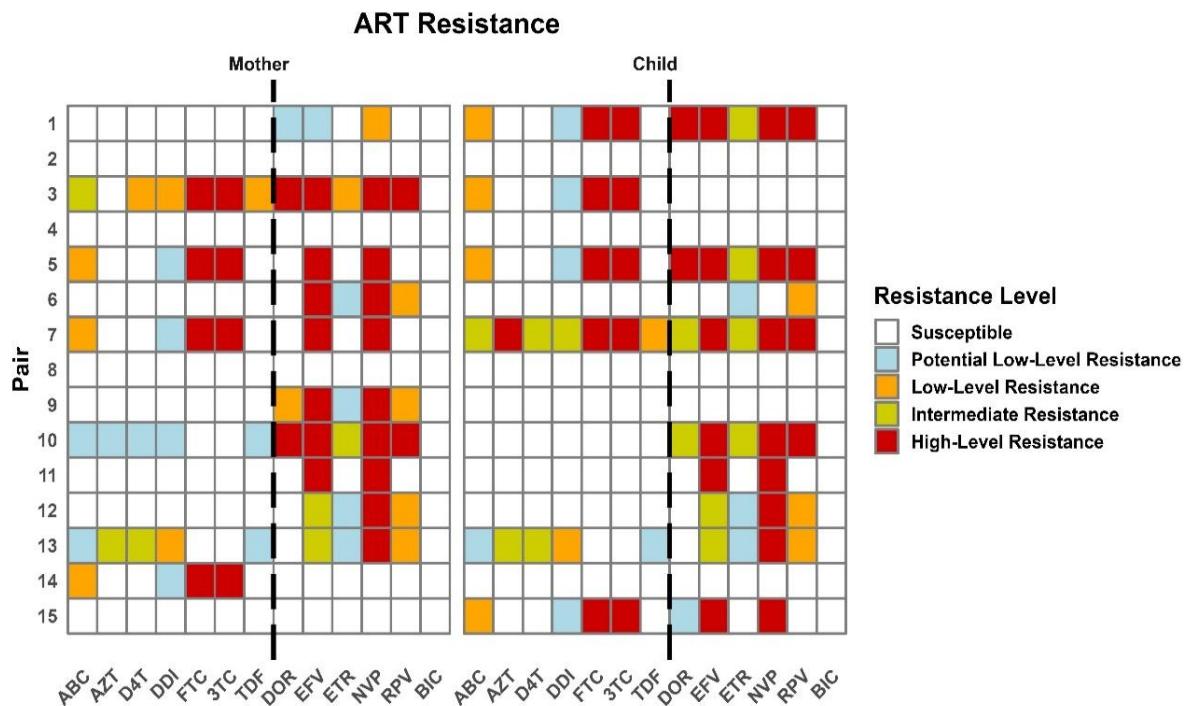
Figura 3. Proporção de indivíduos (mãe e filho) com mutações associadas à resistência a medicamentos (MRD) para ITRNN (a) e ITRN (b). A ausência de uma

barra indica que a respectiva mutação não foi encontrada nesse grupo.



Uma análise dos esquemas de TARV revelou padrões variados entre mães e crianças. Com exceção de três pares mãe-filho que não apresentaram mutações de resistência a ARV, todos os pares mostraram a presença de mutações que conferiram alta resistência em pelo menos um dos membros do par (Figura 3). Entre os pares analisados, cinco (33%) apresentaram mutações conferindo alta resistência em apenas um indivíduo (mães: pares 6, 9 e 14; crianças: pares 1 e 15). Em quatro pares (27%), maior resistência a ARV foi detectada nas crianças em comparação às mães.

Figura 4. Níveis de resistência ARV em mães e crianças classificadas pela pontuação de resistência do Banco de dados de resistência a medicamentos de Stanford. Lamuvidina (3TC), abacavir (ABC), bictegravir (BIC), estavudina (D4T), didanosina (DDI), doravirina (DOR), efavirenz (EFV), etravirina (ETR), entricitabina (FTC), nevirapina (NVP), rilpovirina (RPV), fumarato de tenofovir disoproxila (TDF, zidovudine (AZT).



A mutação M184V estava presente em quatro mães (26,6%) e em três (75%) de seus filhos (pares Mãe (M)3-Criança (C)3, M5-C5 e M7-C7). As mutações na posição 103 foram detectadas em cinco mães (33%) e em quatro crianças (27%), mostrando uma alta correlação entre elas.

Além dos três pares mães-filhos sem MRD, alguns pares apresentaram mutações que conferiram alta resistência apenas em um dos indivíduos (pares 6, 9 e 14 nas mães; pares 1 e 15 nas crianças). As crianças dos pares 1, 5, 7 e 15 exibiram resistência mais ampla a diversos ARV (Tabela 1).

Tabela 1. Principais mutações associadas à resistência a medicamentos detectadas em sequências do HIV-1 isoladas de pares mãe-filho no Maranhão e em Pernambuco (região Nordeste do Brasil), 2007–2022

Mutações de resistência associadas a drogas

Par	ITRN	ITRNN	LPV/r
M1	-	V108I	-
C1	M184V	K103N, G190GE	M46ML
M2	-	-	-
C2	-	-	-

M3	<i>K70E, M184V</i>	<i>V106I, Y188L</i>	-
C3	<i>M184V</i>	-	-
M4	-	-	-
C4	-	-	-
M5	<i>M184V</i>	<i>K103N</i>	-
C5	<i>M184I</i>	<i>K103T, M230L</i>	<i>Q58E</i>
M6	-	<i>K103N, E138A</i>	-
C6	-	<i>E138A</i>	-
M7	<i>S68G, M184V</i>	<i>K103N</i>	-
C7	<i>M41L, S68G, M184V, T215FY</i>	<i>A98AG, K101KE, V108VI, G190A</i>	-
M8	-	-	-
C8	-	-	-
M9	-	<i>G190GRS</i>	-
C9	-	-	-
M10	<i>K219KR</i>	<i>L100LIV, F227L</i>	-
C10	-	<i>L100I, K103N, E138EK</i>	<i>Q58E</i>
M11	-	<i>K103N</i>	-
C11	-	<i>K103N</i>	-
M12	-	<i>G190A</i>	-
C12	-	<i>G190A</i>	-
M13	<i>S68G, L210W, T215D</i>	<i>G190A</i>	-
C13	<i>S68G, L210W, T215D</i>	<i>V179IT, G190A</i>	-
M14	<i>M184V</i>	-	-
C14	-	-	-
M15	-	-	-
C15	<i>M184V</i>	<i>K103N, V108I</i>	-

LPV/r, lopinavir/ritonavir, Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN), Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN), “-” representa nenhuma mutação.

Na análise filogenética, foi possível identificar outras sequências originárias do Brasil que formaram diversos grupos monofiléticos (Figuras 4 e 5). Os pares mãe-filho identificados nas árvores filogenéticas não apresentaram forte correlação do ponto de vista evolutivo. Foram identificados 13 pares com HIV-1 subtipo B (86,6%) e dois pares com HIV-1 subtipo F1 (13,3%); no entanto, nenhuma sequência recombinante foi confirmada nas análises baseadas em similaridade (Simplot).

Figura 5. Árvore de máxima verossimilhança do subtipo B do HIV-1 mostrando a relação filogenética entre as sequências das mães (azul) e seus respectivos filhos (verde). As sequências com maior similaridade em uma busca BLAST são destacadas em vermelho.

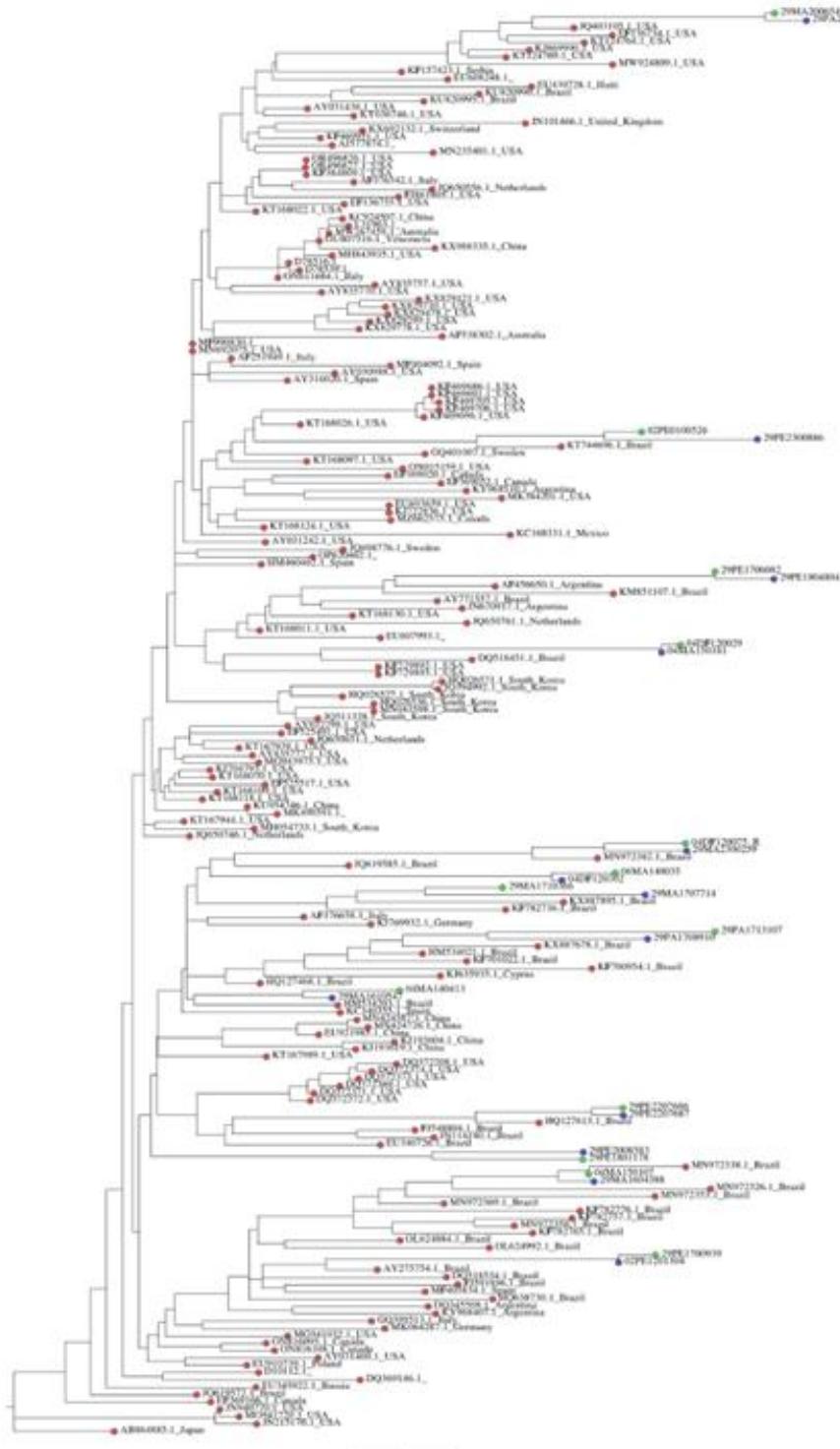
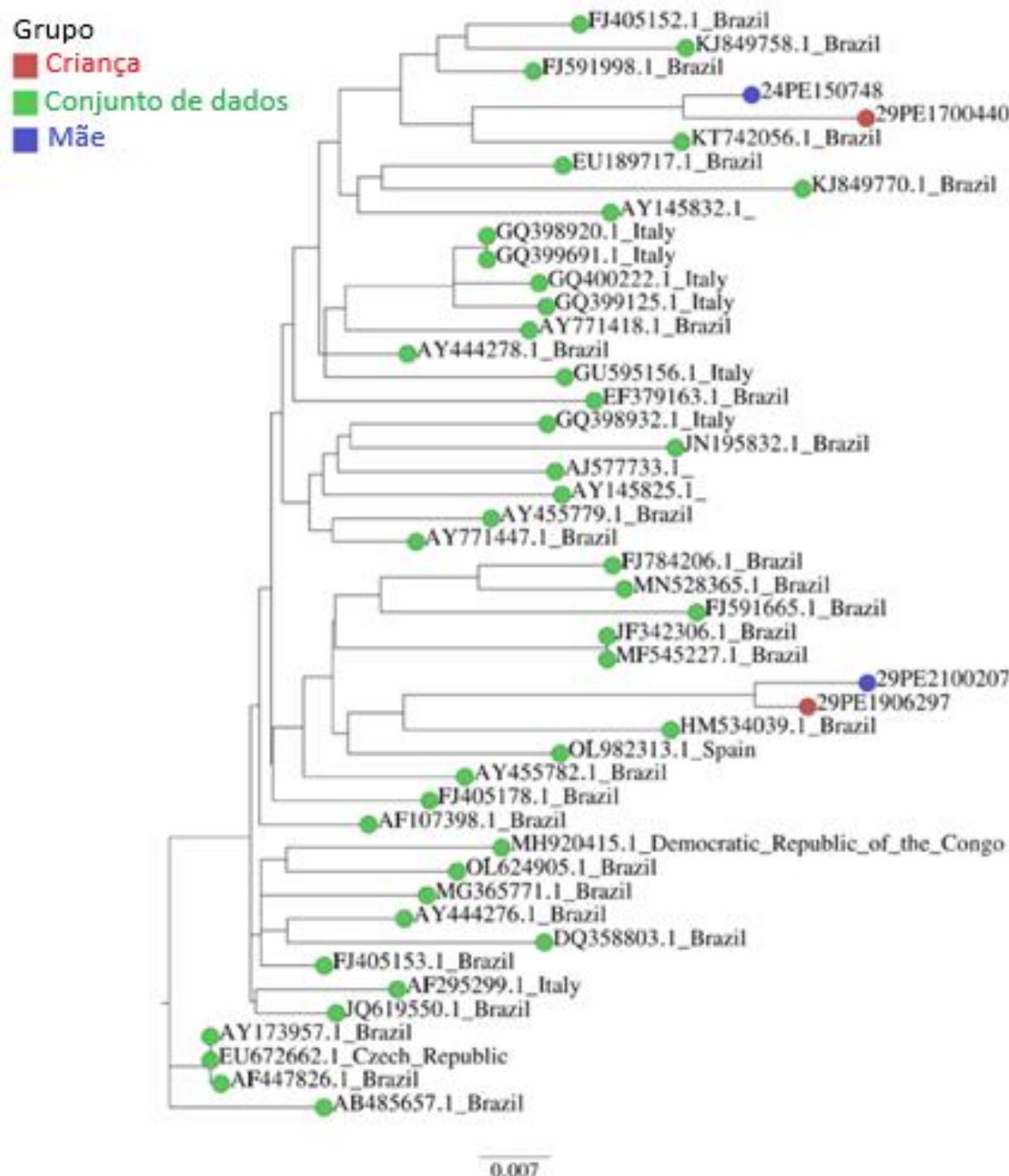


Figura 6. Árvore de máxima verossimilhança do subtipo F1 do HIV-1 mostrando a relação filogenética entre as sequências das mães (azul) e seus respectivos filhos (vermelho). As sequências com maior similaridade em uma busca BLAST são destacadas em verde.



Discussão

Os resultados do presente estudo, que avaliou a resistência aos antirretrovirais em pares mãe-filho com HIV-1, sugerem que três situações podem ocorrer: a) transmissão do vírus do tipo selvagem sem mutações; b) transmissão de mutações de resistência das mães para os filhos, seja de forma parcial (com mutações em apenas uma classe de medicamentos) ou total (com resistência a ambas as classes de antirretrovirais); e c) aquisição tardia de resistência pelos filhos.

Apenas metade das crianças neste estudo apresentaram perfis de mutação de resistência semelhantes aos de suas mães. Compreender as diferenças intergrupais nos perfis de mutação é importante e requer uma revisão das dinâmicas da TVHIV. Evidências apoiam a hipótese de uma heterogeneidade viral restrita no sangue dos recém-nascidos no momento da infecção, com apenas uma ou poucas variantes virais sendo transmitidas da mãe para o filho, embora a transmissão de múltiplas variantes também tenha sido descrita. A transmissão durante o parto está associada a uma única variante do HIV-1, enquanto a transmissão intrauterina é mais frequentemente associada a uma ou mais variantes virais predominantes da mãe [20]. Outra explicação para as diferenças nos perfis de mutação entre mães e filhos pode envolver a transmissão horizontal do HIV-1, que inclui a reversão de mutações de resistência devido à pressão imunológica no novo hospedeiro [21]. Por fim, foi demonstrado que o uso de ARV em crianças pode limitar a transmissão MRD [22].

No entanto, devemos considerar que a metodologia utilizada neste estudo pode não ter identificado variantes minoritárias entre as mutações de resistência derivadas das mães.

No estudo Swiss Mother-Child Cohort with HIV, que avaliou 22 mulheres grávidas que transmitiram HIV para seus filhos, 10 apresentaram MRD; entretanto, apenas uma criança apresentou esse tipo de mutação de resistência, especificamente M184V, transmitida pela mãe. No mesmo grupo de crianças, uma análise aprofundada de MRD aos ARV, utilizando sequenciamento de nova geração foi realizada em três crianças nascidas com HIV, mas sem mutações detectadas. Em dois casos, MRD em frequências < 20%, que não foram detectadas pelo sequenciamento Sanger, foram identificadas pelo sequenciamento de nova geração. No terceiro caso, as mutações emergiram como variante predominante após dois anos [23]. Ao avaliar 190 infecções agudas adquiridas por transmissão horizontal, Faraci et al. [24] descobriram que todas as mutações de resistência no plasma também apareceram no DNA proviral; entretanto, nove mutações de alta frequência foram detectadas apenas neste último. Além disso, considerando uma taxa de MRD < 20%, 11 mutações ITRNN, sete ITRN e seis IP foram exclusivamente localizadas no DNA proviral.

De forma semelhante, um estudo com 72 crianças sul-africanas com falha terapêutica em esquemas contendo NRTIs e IP mostrou que aquelas cujos vírus apresentavam mutações para a classe ITRNN não haviam usado previamente esses

medicamentos, sugerindo que essas mutações foram adquiridas de suas mães com falha terapêutica [25]. Esses achados demonstram que a transmissão de mutações de resistência em infecções agudas é mais comum do que o detectado pelos métodos convencionais de genotipagem e sugerem o potencial de sua emergência após pressão seletiva do tratamento ou uso irregular de antirretrovirais.

Em outro estudo, a transmissão de MRD de mãe para filho ocorreu, em apenas um de 22 casos (4,3% das crianças), enquanto a resistência adquirida após o tratamento ocorreu em 16 dos 22 casos (73%) [23]. A resistência adquirida aos antirretrovirais provavelmente ocorreu em crianças dos pares 1 e 15, nas quais os perfis de mutação de resistência diferiam entre as crianças e as mães, indicando que, além da transmissão, outros fatores, como baixa adesão ao tratamento e pressão seletiva dos antirretrovirais, influenciam fortemente a evolução da resistência em crianças. Considerando os perfis de mutação relacionados aos ITRN nas mães, descobrimos que M184V foi a mais comum, sendo transmitida para metade de seus filhos, enquanto a mutação da via análoga à timidina 1, presente em apenas uma mãe, também foi identificada em seu filho.

Em relação aos ITRNN, a mutação K103N foi encontrada em quatro mães e transmitida para duas (50%) de suas crianças. A mutação G190A, associada à resistência prolongada ao NVP, foi identificada em duas mães e transmitida para seus dois filhos. Nossos resultados são semelhantes aos encontrados na Índia em 72 crianças com infecções perinatais e falha virológica após 12 meses de TARV. A genotipagem antes do tratamento mostrou que 14% das crianças apresentavam mutações de resistência viral, com mutações relacionadas a ITRNN identificadas em 9,7% dos casos e mutações relacionadas a ITRN (K103N e M184V) em 2,7% dos casos [26].

O perfil mutacional dos casos estudados aqui, coletados até 2023, mostrou resistência aos NRTIs, particularmente ao 3TC, conferida pela mutação 184V presente em aproximadamente 26% das mães, e aos ITRNN, como EFV e NVP, conferida pelas mutações K103N e G190A, presentes em 26,6% e 13,3% das mães, respectivamente. Esse achado sugere que os esquemas de profilaxia de transmissão vertical do HIV-1 utilizados para gestantes no Brasil até 2022, consistindo em AZT + 3TC + EFV ou NVP, estão esgotados e não estão mais alinhados com a necessidade de medicamentos com barreiras genéticas contra as mutações de resistência mais prevalentes. Desde então, reconhecendo a

superioridade dos esquemas contendo DTG, em relação àqueles contendo EFV, como evidenciado pelo ensaio clínico randomizado multicêntrico VESTED, realizado em nove países e que avaliou a eficácia de esquemas ARV para a prevenção da TVHIV [27], o Ministério da Saúde do Brasil descontinuou o uso preferencial de ITRNN no tratamento de gestantes e estabeleceu o esquema TDF+ 3TC + DTG para gestantes e o esquema AZT + 3TC + DTG para profilaxia em recém-nascidos expostos [28]. Notavelmente, a mutação 184V, induzida pelo 3TC, reduz a aptidão viral e hipersensibiliza o vírus ao TDF e AZT, componentes dos protocolos terapêuticos atuais para gestantes e bebês.

Conclusão

Em conclusão, a análise das mutações de resistência realizada neste estudo, revelou diferenças nos perfis de mutação e na resistência aos ARV das classes de medicamentos ITRN e ITRNN entre mães e filhos, reforçando a importância de estratégias terapêuticas individualizadas e de uma abordagem integrada para a prevenção da transmissão do HIV-1.

Abbreviations

- 3TC, lamuvidine
- ABC, abacavir
- AZT, Zidovudina
- ART, antiretroviral therapy
- BIC, bictegravir
- D4T, stavudine
- DDI, didanosine
- DOT, doravirine
- DRAM, drug resistance–associated mutations
- DTG, dolutegravir
- EFV, efavirenz
- ETR, etravirine
- FTC, entricitabine
- LPV/r, lopinavir/ritonavir

NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NVP, nevirapine

RPV, rilpovirine

TDF, tenofovir disoproxil fumarate

TFV, tenofovir

ZDV, zidovudine

Declarações

Aprovação ética e consentimento para participar

Este estudo foi submetido e aprovado em conformidade com a Resolução 466/2012, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), sob CAAE 51758621.7.1001.8807 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA, sob CAAE 57505422.6.0000.5086.

Consentimento para publicação

O termo de anuênciia foi obtido de cada participante da pesquisa. Uma cópia do termo escrito está disponível, para revisão pelo editor-chefe, desta revista.

Disponibilidade de dados e materiais

Os autores deste estudo concordam em disponibilizar os dados e materiais gratuitamente após a publicação do manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Financiamento

Não foi recebido financiamento para o desenvolvimento deste estudo.

Contribuições dos autores

Agradecimentos

Detalhes dos autores

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil. ²Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil. ³Laboratório de Diversidade Viral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil.

⁴Departamento de Doenças Infecto parasitárias do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil. ⁵Coordenação Geral de Laboratórios, Ministério da Saúde, Distrito Federal, Brasília, Brasil.

⁶Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Pernambuco, Brasil. ⁷Instituto de Gestão Estratégica em Saúde do Distrito Federal, Distrito Federal, Brasília, Brasil.

⁸Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Referências

1. Cardenas MC, Farnan S, Hamel BL, Mejia Plazas MC, Sintim-Aboagye E, Littlefield DR et al. Prevention of the Vertical Transmission of HIV; A Recap of the Journey so Far. *Viruses*. 2023;15:849.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Transforming vision into reality: the 2024 Global Alliance progress report on ending AIDS in children by 2030. 2024. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/transforming-vision-into-reality>. Accessed 25 Dec 2024.
3. Guimarães MF, Lovero KL, de Avelar JG, Pires LL, de Oliveira GRT, Cosme EM et al. Review of the missed opportunities for the prevention of vertical transmission of HIV in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e318.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Aumenta em 70% o número de municípios reconhecidos pela eliminação da transmissão vertical de HIV e sífilis. 2023. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/aumenta-em-70-o-numero-de-municipios-reconhecidos-pela-eliminacao-da-transmissao-vertical-de-hiv-e-sifilis>. Accessed 25 Dec 2024.

5. World Health Organization (WHO). HIV drug resistance report 2021. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>. Accessed 25 Dec 2024.
6. Vaz SN, Giovanetti M, Rego FF, Oliveira Td, Danaviah S, Gonçalves ML et al. Molecular Characterization of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Women and Their Vertically Infected Children. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31:1046-1051.
7. Schultze A, Torti C, Cozzi-Lepri A, Vandamme AM, Zazzi M, Sambatakou H et al. The effect of primary drug resistance on CD4+ cell decline and the viral load set-point in HIV-positive individuals before the start of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2019; 33: 315-326.
8. Santos-Pereira A, Triunfante V, Araújo PMM, Martins J, Soares H, Poveda E et al. Nationwide Study of Drug Resistance MuTations in HIV-1 Infected Individuals under Antiretroviral Therapy in Brazil. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 5304.
9. Nazziwa J, Andrews SM, Hou MM, Bruhn CAW, Garcia-Knight MA, Slyker J, et al. Higher HIV-1 evolutionary rate is associated with cytotoxic T lymphocyte escape muTations in infants. *J Virol*. 2024;98:e0007224.
10. Koay WLA, Kose-Otieno J, Rakhmanina N. HIV Drug Resistance in Children and Adolescents: Always a Challenge? *Curr Epidemiol Rep* 2021;8:97–107.
11. Silver N, Paynter M, McAllister G, Atchley M, Sayir C, Short J, et al. Characterization of minority HIV-1 drug resistant variants in the United Kingdom following the verification of a deep sequencing-based HIV-1 genotyping and tropism assay. *AIDS Res Ther*. 2018;15:18.
12. Struck D, Lawyer G, Ternes A-M, Schmit J-C, Bercoff DP. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42:e144.
13. HIV Drug Resistance Database. Stanford University. 2024. <http://hivdb.stanford.edu>. Accessed 25 Dec 2024.
14. Lole KS, Bollinger RC, Paranjape RS, Gadkari D, Kulkarni SS, Novak NG, et al. Full-Length Human Immunodeficiency Virus Type 1 Genomes from Subtype C-Infected Seroconverters in India, with Evidence of Intersubtype Recombination. *J Virol*. 1999; 73:152–160.
15. Stanford University HIV Drug Resistance Database. REGA HIV-1 Subtyping Tool – Version 3.0. 2024. <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>. Accessed 25 Dec 2024.
16. Major HIV-1 Drug Resistance MuTations. 2024. <https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-muTation-handout/resistance-muTation-handout.pdf>. Accessed 24 Dec 2024.

17. Tsukasa Nakamura, Kazunori D Yamada, Kentaro Tomii, Kazutaka Katoh, Parallelization of MAFFT for large-scale multiple sequence alignments. *Bioinformatics*. 2018; 34:2490–2492.
18. HIV Sequence Database, Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). Los Alamos National Laboratory. https://www.hiv.lanl.gov/contentsequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html. Accessed 25 Dec 2024.
19. Trifinopoulos J, Nguyen LT, von Haeseler A, Minh BQ. W-IQ-TREE: a fast online phylogenetic tool for maximum likelihood analysis. *Nucl. Acids Res.* 2016; 44: W232-W235.
20. Kourtis AP, Bultery M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol*. 2010;37:721-737.
21. Ryland EG, Tang Y, Christie CD, Feeney ME. Sequence evolution of HIV-1 following mother-to-child transmission. *J Virol*. 2010; 84:12437-44.
22. Koay WLA, Kose-Otieno J, Rakhmanina N. HIV Drug Resistance in Children and Adolescents: Always a Challenge? *Curr Epidemiol Rep*; 2021, 8:97-107.
23. Compagno F, Naegle K, Kahlert CR, Hösli I, Aebi-Popp K, de Tejada BM et al. The rate of mother-to-child transmission of antiretroviral drug-resistant HIV strains is low in the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20059.
24. Faraci G, Park SY, Dubé MP, Lee HY. Full-spectrum HIV drug resistance mutation detection by high-resolution complete pol gene sequencing. *J Clin Virol*. 2023; 164:105491.
25. Hackett S, Teasdale CA, Pals S, Muttiti A, Mogashoa M, Chang J, et al. Drug Resistance Mutations Among South African Children Living With HIV on WHO-recommended ART Regimens. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2217–2225.
26. Karunaianantham R, Nesa Kumar M, Gopalan B, Haribabu H, Hanna LE, Sanjeeva GN et al. Molecular Characterization of the pol Gene of Vertically Transmitted HIV-1 Strains in Children with Virological Failure. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022; 38:491-496.
27. Lockman S, Brummel SS, Ziembka L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397:1276-1292.
28. Ministério da Saúde (Brasil), Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. 2022.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Accessed 25 Dec 2024.

29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes : Módulo 2 : Diagnóstico, manejo e tratamento de crianças e adolescentes vivendo com HIV [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024 .
https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/PCDT_HIV_Crianas_Modulo_II_2024_e.pdf (PCDT criança)

7.2 Artigo 2: Resistência aos Inibidores de Integrase no Contexto do Tratamento Antirretroviral em Pacientes Pediátricos na Região Nordeste do Brasil. Submetido para publicação no Jornal Brasileiro de Doenças Infecciosas. Fator de Impacto: 2.8. Qualis: B1.

Resumo

Introdução: A resistência aos antirretrovirais representa um desafio à eficácia da terapia. Embora os inibidores da integrase (INI) possuam uma alta barreira genética à resistência, poucos estudos no Brasil têm focado na resistência a essa classe. Este estudo teve como objetivo avaliar mutações do HIV associadas à resistência aos INI em crianças infectadas verticalmente nos estados do Maranhão e Pernambuco, Brasil.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva dos perfis de resistência antirretroviral em pacientes pediátricos com falha virológica, atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dados sobre carga viral, contagens de linfócitos T CD4+/CD8+ e dispensação de medicamentos foram obtidos dos bancos de dados do Ministério da Saúde (SISGENO, SISCEL e SICLOM). As sequências da integrase do HIV-1 foram analisadas. A análise filogenética (IQ-TREE) foi utilizada para identificar subtipos e recombinantes. As mutações associadas à resistência foram determinadas utilizando o Stanford HIV Drug Resistance Database.

Resultados: Foram incluídos 31 pacientes pediátricos (idade mediana = 12 anos). A média da contagem de CD4+ foi de 999 células/mm³ e a carga viral mediana foi de 19.235 cópias/mL. O subtipo B e mutações de resistência aos INI foram detectados em 74,5% e 64,5% dos pacientes, respectivamente. Altas taxas de resistência ao raltegravir (70,9%) foram observadas, ressaltando a importância do monitoramento genotípico.

Conclusão: Foi identificada uma alta frequência de mutações associadas à resistência aos INI, indicando a necessidade de vigilância contínua nessa população.

Palavras-chave: HIV-1; Integrase; Inibidores de integrase; Agentes antirretrovirais; Mutações genéticas.

Introdução

Apesar dos avanços significativos no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), a resistência aos ARV continua sendo um desafio crítico para a eficácia da TARV, uma vez que promove o acúmulo de mutações associadas à resistência, falha virológica e aumento da morbimortalidade¹⁻⁵. Os inibidores da transferência de fita da integrase (INI) constituem uma classe de ARVs com alta barreira genética à resistência, potente supressão viral, perfil de segurança favorável e menos interações medicamentosas⁶. No Brasil, os INI são atualmente recomendados como esquemas de primeira e segunda linha após falha virológica^{7,8}.

Desde 2017, o Ministério da Saúde do Brasil adotou o esquema preferencial inicial com tenofovir disoproxila (TDF), lamivudina (3TC) e DTG, um INI de segunda geração^{7,8}. Diretrizes nacionais recentes passaram a recomendar a terapia dupla otimizada (3TC + DTG), especialmente para pacientes com comorbidades associadas ao HIV⁹. Até 2020, aproximadamente 410 mil pacientes brasileiros estavam em uso de esquemas baseados em INI¹⁰. Considerando a implementação em escala continental desses esquemas, o uso disseminado de INI pode acelerar o surgimento de mutações associadas à resistência, comprometendo potencialmente sua eficácia a longo prazo.

Tao *et al.* (2023) identificaram 99 sequências com mutações associadas à resistência aos INI ao analisar perfis de resistência antirretroviral¹¹. Scutari *et al.* (2020) relataram uma frequência de resistência aos INI de 36,4%, principalmente entre indivíduos com experiência prévia de tratamento e infecção prolongada pelo HIV¹². No entanto, outros estudos também detectaram mutações de resistência aos INI em pacientes ainda não tratados^{13,14}.

A identificação de mutações de resistência aos antirretrovirais é amplamente reconhecida como uma estratégia custo-efetiva para otimizar ao TARV e evitar a introdução ou continuidade de esquemas com alta probabilidade de falha virológica — uma medida crucial para o controle epidemiológico do HIV. A Organização Mundial da Saúde recomenda a testagem de resistência de forma rotineira em crianças no momento do diagnóstico e após falha virológica¹⁵. De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS),

aproximadamente um terço das crianças vivendo com HIV em todo o mundo apresentam falha virológica nos dois primeiros anos após o início do TARV¹⁶⁻¹⁸.

No Brasil, Ventosa-Cubillo *et al.* (2023) analisaram sequências do HIV-1 de 67 crianças e adolescentes e identificaram mutações de resistência aos INI em oito pacientes¹⁹. Andrade *et al.* (2017) estudaram 117 crianças infectadas pelo HIV (idade média = 3,7 anos) na região Norte do Brasil e relataram altas frequências de mutações de resistência, mesmo entre aquelas sem tratamento prévio, especialmente relacionadas aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa²⁰. Um estudo retrospectivo brasileiro com indivíduos com falha virológica detectou mutações de resistência aos INI em 22,1% dos participantes¹⁰. Destaca-se, ainda, um grande estudo multicêntrico com pares mãe-filho no Brasil, África do Sul e Argentina, que demonstrou forte associação entre mutações maternas de resistência e sua transmissão para os bebês²¹.

Estudos brasileiros que investigaram resistência aos INI têm relatado altas frequências de variantes polimórficas associadas ao aumento do risco de mutações de resistência²²⁻²⁴. No entanto, ainda são escassos os dados sobre o perfil de resistência aos INI em populações pediátricas. Dada a adoção precoce dos esquemas com IN como primeira linha no Brasil, compreender os padrões de resistência em crianças é fundamental. A vigilância da disseminação de mutações de resistência representa uma estratégia essencial para o controle do HIV, especialmente em regiões como o Brasil, onde os INI foram rapidamente incorporados às diretrizes nacionais de tratamento. Este estudo teve como objetivo caracterizar as mutações de resistência aos INI do HIV-1 em crianças infectadas por transmissão vertical, atendidas nos estados do Maranhão e Pernambuco, no Nordeste brasileiro.

MÉTODOS

População do estudo e local

Este estudo retrospectivo avaliou os perfis de resistência aos antirretrovirais em pacientes pediátricos diagnosticados com HIV que apresentaram falha virológica e estavam em tratamento antirretroviral. Os participantes foram acompanhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nos estados do Maranhão e Pernambuco, na região

Nordeste do Brasil. A falha virológica foi definida como duas cargas virais detectáveis consecutivas com um intervalo mínimo de 4 semanas (BRASIL, 2024).

O estudo incluiu crianças e adolescentes (<18 anos) com infecção pelo HIV confirmada, que realizaram genotipagem e sequenciamento da região da integrase do HIV-1. Foram obtidas 12 sequências do estado do Maranhão e 19 do estado de Pernambuco, coletadas entre 2018 e 2022.

Os dados foram coletados a partir do Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão, da Secretaria de Atenção Especializada do Maranhão, do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco e do Ministério da Saúde. Foram acessados os bancos de dados com informações sobre carga viral (SISGENO), contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ (SISCEL) e dados de dispensação de medicamentos antirretrovirais (SICLOM). Os dados foram coletados entre janeiro e junho de 2024, a partir dos prontuários médicos de pacientes diagnosticados com HIV e acompanhados em ambulatórios. As informações foram extraídas dos registros disponíveis nas unidades participantes por meio dos Serviços de Arquivo Médico. Foi utilizado um questionário específico para coletar variáveis sociodemográficas, laboratoriais e clínicas, que foram analisadas com o software Stata 13.0® (Estados Unidos).

Análise Filogenética

As sequências do HIV-1 analisadas (n=31) foram inicialmente submetidas às ferramentas de subtipagem REGA HIV-1 (versão 3.0; <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>) e COMET HIV-1 para a classificação preliminar dos subtipos virais²⁵. Sequências de referência foram obtidas do banco de dados do HIV do Laboratório Nacional de Los Alamos (<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>).

Os alinhamentos das sequências do estudo com as de referência foram realizados utilizando o *AliView*, com edições manuais feitas no *BioEdit*²⁵⁻²⁷. Os modelos de substituição de nucleotídeos foram inferidos com base no método de máxima verossimilhança e no critério de informação bayesiano, utilizando o software MEGA versão 11²⁸. Foi selecionado o modelo GTR+G+I (modelo reversível geral com distribuição gama e sítios invariantes) para análise dos alinhamentos.

As inferências filogenéticas foram realizadas pelo método de máxima verossimilhança no IQ-TREE (versão online), com suporte estatístico obtido a partir de 1000 réplicas de *bootstrap*²⁹. As árvores filogenéticas resultantes foram visualizadas com o software FigTree versão 1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

Análise de Resistência aos Antirretrovirais

A análise das mutações de resistência aos antirretrovirais do HIV-1 foi realizada por meio do envio das sequências ao banco de dados de resistência do HIV, da Universidade de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>), que utiliza uma lista padronizada de mutações principais de resistência ao HIV-1 (<https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf>).

A resistência aos ARV foi classificada com base na saída do banco de dados Stanford como: suscetível, intermediária (incluindo resistência de baixo e médio níveis) e resistente (alto nível de resistência).

Análise Estatística

Os dados foram analisados no software Stata 13.0®. Medianas e intervalos interquartis (IQR) foram calculados para variáveis contínuas, enquanto variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e percentuais. As análises estatísticas incluíram o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste de Wilcoxon para comparações não paramétricas. O teste U de Mann–Whitney foi utilizado para avaliar diferenças entre medianas. Para todos os testes, o nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

Este estudo analisou 31 pacientes pediátricos diagnosticados com infecção por HIV-1 que apresentaram falha virológica, com idade mediana de 12 anos (intervalo interquartil [IQR]: 9–16). Desses, 18 (58%) eram do sexo masculino e 13 (42%) do sexo feminino. A mediana da contagem de células T CD4+ no momento da

falha virológica foi de 999 células/mm³ (IQR: 707–1432,5), e a carga viral mediana foi de 19.235 cópias/mL (IQR: 1508,5–270.375).

A subtipagem do HIV-1 na região da integrase, revelou a predominância do subtipo B (n=23; 74,2%), seguido por recombinantes BF (n=5; 16,1%) e pelo subtipo F1 (n=3; 9,7%) (Figura 1). Além disso, seis pacientes (19,4%) já haviam utilizado inibidores da integrase (INI) anteriormente (Tabela 1).

Figura 1. Caracterização filogenética das sequências da região *pol* do HIV-1 obtidas de crianças e adolescentes com falha virológica, Nordeste – Brasil. Vermelho: subtipo B; Verde: subtipo F1. Azul: recombinantes BF

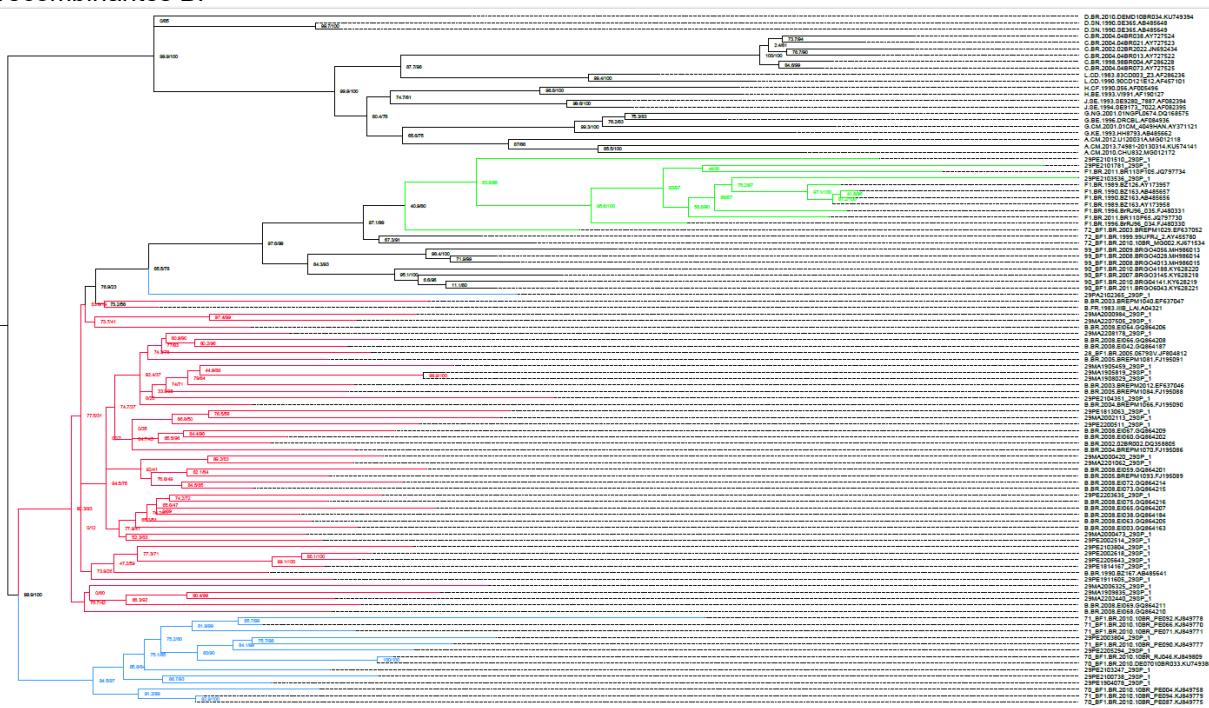


Tabela 1. Características demográficas e laboratoriais de pacientes pediátricos vivendo com HIV-1 em falha virológica - Nordeste do Brasil.

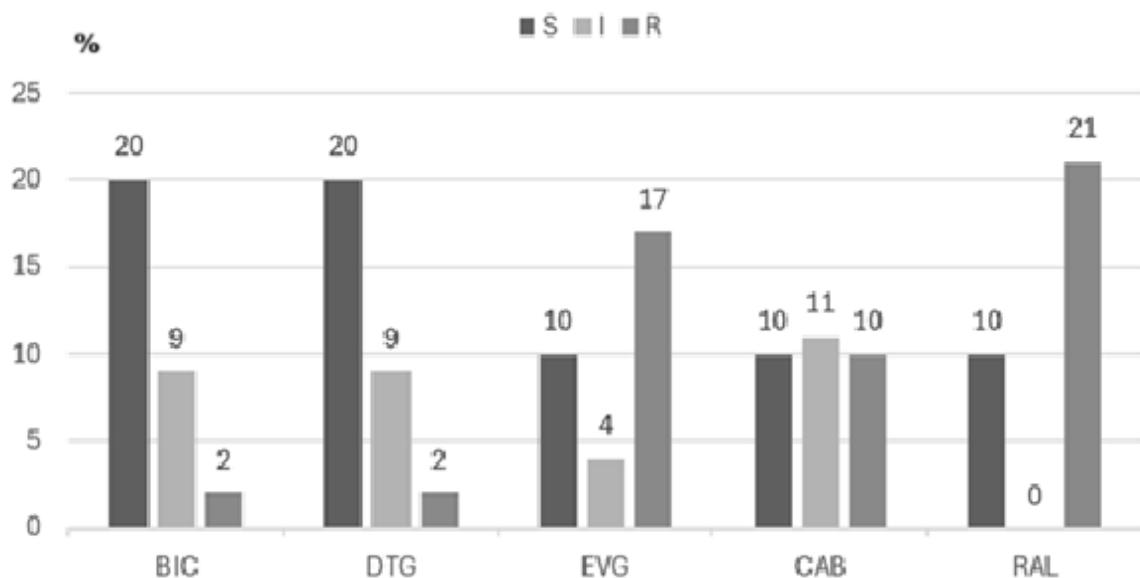
Características	Todos os pacientes		Suscetíveis	Resistentes	p-value
	n = 31 (%)	n = 10 (%)	N = 21 (%)		
Idade (anos)					
Mediana (Intervalo interquartil)	12 (9–16)	11 (9.5–14.5)	13.5 (9–16.5)		0.605
Gênero					
M	58.1	36.4	70		0.074
F	41.9	63.6	30		
Estado					
Pernambuco	61.3	81.8	50		0.086
Maranhão	38.7	18.2	50		
Contagem de CD4 (células/mm³)					

Mediana	999 (707–1432.5)	962 (811–1467)	1,064 (422.2–1423.2)	0.695
CV (cópias/mL)				
Mediana	19,235 (1508.5–270375)	766 (74.5–149221.5)	35,950 (6367.8–352223.5)	0.75
Subtipo HIV-1				
B	74.2	60	17 (81)	0.79
BF	16.1	40	1 (4.7)	
F1	9.7	0	3 (14.3)	
Uso de INIs				
Sim	6 (19.4)	1 (9.1)	5 (25.0)	0.29
Não	25 (80.6)	10 (90.9)	15 (75.0)	

M: masculino, F: feminino

A análise da resistência aos INI — bictegravir (BIC), DTG, elvitegravir (EVG), cabotegravir (CAB) e raltegravir (RAL) — demonstrou que 20 sequências (64,5%) permaneceram suscetíveis ao BIC e DTG, que apresentaram os menores níveis de resistência. Em contraste, a maior taxa de resistência foi observada para o RAL (n=21; 67,8%) (Figura 2).

Figura 2. Incidência de resistência ARV a INI em pacientes pediátricos com falência virológica no Nordeste do Brasil



Vinte e uma sequências do HIV-1 (67,8%) apresentaram mutações maiores de resistência aos INI. As mutações de resistência mais frequentes foram G140S e Q148H (ambas n=10; 32,2%). A mutação Q148K na região da integrase foi

observada em 11 pacientes (35,5%). Importante destacar que as mutações Q148H/K conferiram resistência a todos os INI, indicando um alto nível de resistência nessa população pediátrica.

A mutação N155H foi detectada em sete pacientes (22,6%) e conferiu resistência ao CAB, EVG e RAL. Mutações na posição 143 da integrase (Y143H/R/G), foram documentadas em quatro pacientes e conferiram resistência ao RAL (Tabela 2).

Tabela 2. Sequências do HIV-1 com dados demográficos, laboratoriais, de subtipo viral e de mutação de resistência associados.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Filogenia	Mutações	Carga viral (cópias/mL)	CD4 (células/mm ³)
29MA1905459_29	M	17	B	G140S; Q148H	7485	1171
29MA2000420_29	M	16	B	G140S; Q148H	966	3358
29MA2201062_29	M	17	B	G140S; Q148H	2053	222
29MA2000984_29	M	19	B	G140S; Q148H	7009	1129
29MA2208178_29	F	17	B	Q148K	65029	999
29MA2006325_29	F	7	B	G140S; Q148H	967931	901
29MA1909835_29	F	8	B	G140S; Q148H	3083093	1414
29MA2002113_29	M	10	B	N155H	44086	1559
29MA1905819_29	F	15	B	N155H	27814	975
29MA2207505_29	F	3	B	SUSCETÍVEL	5838695	707
29MA2202440_29	M	13	B	N155H	83644	13
29MA2000473_29	M	10	B	SUSCETÍVEL	257057	785
29PE2101781_29	M	15	F1	N155H	372817	170
29PE2103536_29	M	10	F1	N155H	1884	1333
29PE2101510_29	M	12	F1	Y143R	983811	429
29PE1813063_29	M	17	B	G140S; Q148H; N155H	283693	545
29PA2102365_29	M	16	B	Y143G	40	859
29PE2003804_29	F	11	BF	SUSCETÍVEL	20	1051

29PE2205294_29	F	15	BF	Y143H	4444	402
29PE2103804_29	M	9	B	G140S; Q148H	371194	3
29PE2203635_29	M	9	B	G140S; Q148H	10002	3169
29PE1904078_29	M	9	BF	SUSCETÍVEL	109	1301
29PE2100738_29	F	3	BF	SUSCETÍVEL	766	1633
29PE2104351_29	M	8	B	G140S; Q148H	2122	1284
29PE2103247_29	F	11	BF	SUSCETÍVEL	1133	865
29PE2200511_29	F	5	B	N155H	345900	1451
29PE2002618_29	M	14	B	Y143HR	19235	2635
29PE1814167_29	F	10	B	SUSCETÍVEL	241059	962
29PE2205643_29	M	12	B	SUSCETÍVEL	20	1661
29PE1911605_29	M	18	B	SUSCETÍVEL	265	763
29PE2002514_29	F	20	B	SUSCETÍVEL	57384	707

Discussão

O presente estudo teve como objetivo analisar retrospectivamente os perfis de resistência a ARV da classe dos inibidores da integrase (INI) em pacientes com falha virológica, com menos de 16 anos de idade, acompanhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Dada a escassez de pesquisas sobre ao TARV em populações pediátricas, a seleção da nossa população de estudo representa um dos principais pontos fortes. Foram analisadas 31 sequências da região da integrase do HIV-1, obtidas de crianças e adolescentes com falha virológica no Nordeste do Brasil, em busca de mutações de resistência a ARV. Seis pacientes (19,4%) haviam utilizado INI antes do teste genotípico para falha virológica. A maior frequência de resistência foi observada para o raltegravir (RAL) ($n=21$; 67,8%), indicando um alto nível de resistência a pelo menos um INI.

O subtipo predominante do HIV-1 foi o subtipo B (74,2%), consistente com dados filogenéticos de estudos brasileiros anteriores, que identificaram esse subtipo como o mais comum, tanto no Nordeste quanto em outras regiões do Brasil, com exceção do Sul do país^{29,30,31}. Dentre os subtipos não-B, os recombinantes BF apresentaram a maior incidência (19%), o que está alinhado com os achados de um estudo anterior realizado no estado do Maranhão, Nordeste do Brasil. No entanto, dados de 2017 identificaram o subtipo F como o mais comum no estado de Pernambuco, o que contrasta com os nossos achados³². A predominância do subtipo B pode refletir seu status como o primeiro subtipo isolado no mundo ocidental, o que facilitou sua disseminação posterior.

Bictegravir (BIC) e DTG apresentaram as menores taxas de resistência, com 64,5% das sequências permanecendo suscetíveis. Vale destacar que o DTG, incluído na terapia de primeira linha para adultos no SUS, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde, foi recentemente formulado em comprimidos dispersíveis para o tratamento e prevenção do HIV em crianças de 2 meses a 6 anos³³, o que melhora significativamente a viabilidade do tratamento pediátrico.

Em relação às mutações de resistência aos INI mais prevalentes, em ordem decrescente de frequência, identificamos: G140S, Q148H, N155H, Q148K, Y143H, Y143HR e Y143R. A alta frequência das mutações G140S e Q148H (ambas $n=10$; 32,2%) é preocupante, pois conferem resistência a todos os INI. As mutações nas posições 140, 143, 148 e 155 do gene da integrase do HIV-1 induzem resistência a

múltiplos INI³³. Por exemplo, a mutação N155H (22,6%, n=7/31) conferiu resistência à maioria dos INI, exceto ao DTG. Esses achados na população pediátrica podem sugerir consequências associadas à exposição prévia aos INI, seja pelo histórico de tratamento do indivíduo ou por possível transmissão materna. As mutações mais associadas à resistência aos INI (G140S, Q148H e N155H) foram observadas em várias combinações entre pacientes infectados pelos subtipos B e F1. Considerando a idade mediana da população (12 anos), aproximadamente 35% apresentaram resistência ao DTG (introduzido no SUS apenas em 2016), sendo que apenas 19,4% (n=6/31) tiveram exposição prévia a INI. Hipotetizamos que a resistência aos INI pode estar emergindo rapidamente, sendo a adesão ao tratamento um fator preventivo crucial³⁴. A análise da distribuição das mutações revelou que G140S e Q148H co-ocorreram com frequência em pacientes infectados pelo subtipo B, enquanto N155H apareceu em pacientes infectados pelos subtipos B ou F1. Pacientes infectados por vírus recombinantes BF apresentaram perfis sensíveis aos INI, com apenas um caso exibindo mutações de resistência.

O monitoramento genotípico contínuo desses pacientes é essencial para ajustes terapêuticos e para melhorar os desfechos clínicos, especialmente em populações pediátricas. Este estudo destaca a importância crítica da vigilância de mutações de resistência aos INI, pois a resistência emergente pode comprometer a eficácia e a segurança do tratamento. O monitoramento sistemático da resistência garante que os INI permaneçam uma opção terapêutica viável, ao mesmo tempo em que possibilita o avanço da pesquisa em HIV para desenvolver tratamentos mais potentes e estratégias de prevenção personalizadas para populações vulneráveis. Com esses esforços, os sistemas de saúde podem implementar medidas preventivas, onde a detecção precoce da resistência viral pode conter a transmissão de cepas resistentes a medicamentos e orientar os formuladores de políticas na otimização da seleção de antirretrovirais.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC-CNPq) e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

Declaração de financiamento

Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Declaração de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Declaração de aprovação ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número de aprovação 5.180.229 (20 de dezembro de 2021), de acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Saúde do Brasil (Resolução 466/12).

Declaração de consentimento do paciente

O comitê de ética aprovou a dispensa do termo de consentimento do paciente, pois foram utilizados apenas prontuários médicos e dados genômicos do HIV-1.

Permissão para reproduzir material de outras fontes

A permissão para reproduzir material de outras fontes foi obtida quando necessário. Todo o conteúdo reproduzido está devidamente citado e utilizado com a autorização dos detentores dos direitos autorais originais.

Declaração sobre o uso de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de escrita

Nenhuma.

Referências

1. *HIV Drug Resistance Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-299.
3. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):209-216.
4. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLOS One*. 2013;8(12):e81355.
5. HIV Drug Resistance Strategy, 2021 Update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/343175>. Accessed April 21 2025).
6. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, Avedissian SN, Fletcher CV. HIV-1 integrase inhibitors: A comparative review of efficacy and safety. *Drugs*. 2020;80(16):1649-1676.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) [Internet]. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Accessed April 21 2025.
8. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
9. Brasil N, Técnica N. CGAHV/.DATHI/SVSA/MS; 2024-. Brasília: Ministério da Saúde;2024. <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-89-2024-cgahv-dathi-svsa-ms/view>. Accessed April 21 2025
10. Diaz RS, Hunter JR, Camargo M, et al. Dolutegravir-associated resistance mutations after first-line treatment failure in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):347.
11. Tao K, Rhee S-Y, Chu C, et al. Treatment emergent dolutegravir resistance mutations in individuals naïve to HIV-1 integrase inhibitors: A rapid scoping review. *Viruses*. 2023;15(9):1932.
12. Scutari R, Alteri C, Vicenti I, et al. Evaluation of HIV-1 integrase resistance emergence and evolution in patients treated with integrase inhibitors. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:163-169.

13. Marcelin AG, Grude M, Charpentier C, et al. Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naïve and -experienced patients. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1368-1375.
14. Ambrosioni J, Mosquera M, Miró JM. Resistance testing for integrase strand transfer inhibitors in naïve, human immunodeficiency virus–infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2019;68(11):1976-1977.
15. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period; 2022-30 [Internet]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240053779>. Accessed April 21 2025.
16. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>. Acesso abril 21 2023.
17. Tzou PL, Rhee SY, Descamps D, et al. Integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-resistance mutations for the surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance. *J Antimicrob Chemother.* January 2020;75(1):170-182.
18. Rhee SY, Kassaye SG, Barrow G, Sundaramurthi JC, Jordan MR, Shafer RW. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(9):e25611.
19. Ventosa-Cubillo J, Pinzón R, González-Alba JM, Estripeaut D, Navarro ML, Holguín Á. Drug resistance in children and adolescents with HIV in Panama. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(2):423-435.
20. Andrade SD, Sabidó M, Monteiro WM, Benzaken AS, Tanuri A. Drug resistance in antiretroviral-naïve children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1774-1783.
21. Yeganeh N, Kerin T, Ank B, et al. Human immunodeficiency virus antiretroviral resistance and transmission in mother-infant pairs enrolled in a large perinatal study. *Clin Infect Dis.* 2018;66(11):1770-1777.
22. Torres MKS, Avelino MES, Irias SF, et al. Low prevalence of HIV-1 integrase resistance among antiretroviral-naïve patients newly diagnosed with HIV-1 from Belém, Pará, amazon region of brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2020;36(2):97-98.
23. Mantovani NP, Azevedo RG, Rabelato JT, Sanabani S, Diaz RS, Komninakis SV. Analysis of transmitted resistance to raltegravir and selective pressure among HIV-1-infected patients on a failing HAART in São Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):2122-2125.

24. Passaes CB, Guimarães ML, Fernandez SLC, et al. Lack of primary mutations associated with integrase inhibitors among hiv-1 subtypes b, c, and f circulating in brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):7-12.
25. Struck D, Lawyer G, Ternes AM, Schmit JC, Bercoff DP. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(18):e144-e144.
26. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics.* 2014 November 15;30(22):3276-3278.
27. Hall TA; 1999. BioEdit: A user-friendly biological sequence alignment Editor and Analysis Program. for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symp S,* 41:95-98.
28. Tamura K, Stecher G, Mega KS. Molecular Evolutionary Genetics Analysis. version 11. *Mol Biol Evol;* 2021 June 25, 38(7):3022-3027.
29. Nguyen LT, Schmidt HA, von Haeseler A, Minh BQ. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol Biol Evol.* 2015 January;32(1):268-274.
30. Gräf T, Bello G, Andrade P, et al. HIV-1 molecular diversity in Brazil unveiled by 10 years of sampling by the national genotyping network. *Sci Rep.* 2021;11(1):15842.
31. Leal É, Arrais CR, Barreiros M, et al. Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. *PLOS One.* 2020;15(3):e0230878.
32. Lima K, Leal É, Cavalcanti AMS, et al. Increase in human immunodeficiency virus 1 diversity and detection of various subtypes and recombinants in north-eastern Brazil. *J Med Microbiol.* 2017;66(4):526-535.
33. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso abril 21 2023. Accessed January 15 2025.
34. Nunes CC, Sita A, Mallmann L, et al. HIV-1 genetic diversity and transmitted drug resistance to integrase strand transfer inhibitors among recently diagnosed adults in Porto Alegre, South Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2022 November 28;77(12):3510-3514.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou a complexidade da transmissão de variantes resistentes ao HIV-1 em casos de transmissão vertical, destacando que, embora hajam semelhanças nos perfis de mutação entre alguns pares mãe-filho, diferenças também foram identificadas. Essas diferenças foram mais evidentes em pares nos quais as crianças apresentaram mutações em múltiplas classes de medicamentos, enquanto suas mães exibiram perfis de resistência mais restritos ou ausentes.

Esses achados destacam a importância de abordagens individualizadas para o manejo clínico de mães e crianças vivendo com HIV-1, com foco na genotipagem pré-tratamento e na personalização das terapias para maximizar a eficácia e minimizar a propagação de variantes resistentes. Estratégias aprimoradas de prevenção da transmissão vertical e o uso de terapias mais eficazes são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a transmissão de variantes resistentes no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAM, M. E. et al. Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication. **Journal of virology**, v. 84, n. 19, p. 9864-9878, 2010.
- ARAÚJO, K. M. et al. Epidemiologia de gestantes com HIV no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 25, p. e18897-e18897, 2025.
- ARRAIS, C. R. A. et al. HIV-1 subtypes and drug resistance in children during antiretroviral therapy in Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 8, p. 4908-4914, 2021.
- ARRUDA, M. B. et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 3, p. e25032, 2018.
- AYALA, A. L. M.; MOREIRA, A.; FRANCELINO, G. Características socioeconômicas e fatores associados à positividade para o HIV em gestantes de uma cidade do sul do Brasil. **Rev. APS**, p. 210-220, 2016.
- BACQUÉ, J. et al. Identification of CRF66_BF, a new HIV-1 circulating recombinant form of South American origin. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 774386, 2021.

BATISTA, J. F. C. et al. Distribuição espacial e tendência temporal da AIDS no Brasil e regiões entre 2005 e 2020. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 26, p. e230002, 2023.

BELLO, G.; SOARES, M. A.; SCHRAGO, C. G. The use of bioinformatics for studying HIV evolutionary and epidemiological history in South America. **AIDS Research and Treatment**, v. 2011, n. 1, p. 154945, 2011.

BICK, M. A. et al. Perfil de gestantes infectadas e crianças expostas ao HIV atendidas em serviço especializado do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, p. 791-801, 2018.

BLANCO, J. et al. HIV-1 integrase inhibitor resistance and its clinical implications. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 9, p. 1204-1214, 2011.

BLUMENTHAL, Robert; DURELL, Stewart; VIARD, Mathias. HIV entry and envelope glycoprotein-mediated fusion. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 49, p. 40841-40849, 2012.

BRAR, I. et al. Efficacy and safety of switch to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide from dolutegravir/abacavir/lamivudine: Results from an open-label extension of a phase 3 randomized, double-blind, multicenter, active-controlled, non-inferiority study. **Medicine**, v. 104, n. 8, p. e41482, 2025.

BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV e Aids. 2024. Disponível em: <file:///C:/Users/user/_Downloads/boletim_HIV_aids_2024e.pdf> Acesso em 20 de jul 2025.

BRASIL. HIV e Aids 2023. 2023. Disponível em: <<chrome-extension://efaidnbmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf>> Acesso em: 14 jan 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-deconteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf> Acesso em 04 agosto 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Cuidado integral às pessoas que vivem com HIV pela Atenção Básica: manual para a equipe multiprofissional. Brasília: Ministério da Saúde; 2017

BRITO, A. et al. (2006) 'Women infected with HIV type 1 Brazilian variant, subtype B (B'-GWGR motif) have slower progression to AIDS, compared with patients infected with subtype B (B-GPGR motif)', *Clin infect dis*, 43(11), pp. 1476– 81. doi: 10.1086/508875.

CASTRO, KG. et al. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **Clinical Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. 802-810, 1993.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. 30(21):250–2, 1981.

CICCACCI, F. et al. HIV Dolutegravir resistance and multiclass failure in Mozambique: findings from a real-world cohort. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 1210, 2025.

CHI, B. H. et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. **The Lancet**, v. 370, n. 9600, p. 1698-1705, 2007.

CHOISY, M. et al. Comparative study of adaptive molecular evolution in different human immunodeficiency virus groups and subtypes. **Journal of virology**, v. 78, n. 4, p. 1962-1970, 2004.

CLAPHAM, P. R.; MCKNIGHT, Á. Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentiviruses. **Journal of General Virology**, v. 83, n. 8, p. 1809-1829, 2002.

CLAVEL, F et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, v. 233, n. 4761, p. 343-346, 1986.

COÊLHO, M. R. C. D. et al. Retrospective observational study on the epidemiological profile of people living with HIV/AIDS in Pernambuco state, Brazil. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 16, n. 02, p. 346-351, 2022.

COFFIN, J. M. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. **Science**, v. 267, n. 5197, p. 483-489, 1995.

COHEN, MS. et al. Acute HIV-1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 20, p. 1943-1954, 2011.

- COLLINGER, J. L. et al. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. **The Lancet**, v. 381, n. 9866, p. 557-564, 2013.
- CORRIGAN, B. et al. Characteristics of treatment-experienced HIV-infected African children and adolescents initiating darunavir and/or etravirine-based antiretroviral treatment. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 7, p. 669-672, 2018.
- CRAIGIE, R. The molecular biology of HIV integrase. **Future virology**, v. 7, n. 7, p. 679-686, 2012.
- CRIBBS, SK.; CROTHERS K; MORRIS, A. Pathogenesis of HIV-related lung disease: immunity, infection, and inflammation. **Physiological reviews**, v. 100, n. 2, p. 603-632, 2020.
- DANCY, B. L. et al. HIV risk reduction intervention for rural adolescents in Malawi. **Journal of HIV/AIDS & social services**, v. 13, n. 3, p. 271-291, 2014.
- DASH, P. K.; BOIX, V. Fixed-dose darunavir/cobicistat in pregnancy of HIV-infected women, pharmacokinetic concerns. **AIDS**, v. 35, n. 8, p. 1301-1303, 2021.
- DE AZEVEDO, S. S. D. et al. HIV-1 Diversity and Drug Resistance in Treatment-Naïve Children and Adolescents from Rio de Janeiro, Brazil. **Viruses**, v. 14, n. 8, p. 1761, 2022.
- DE BRITO, A. et al. Women infected with HIV type 1 Brazilian variant, subtype B (B'-GWGR motif) have slower progression to AIDS, compared with patients infected with subtype B (B-GPGR motif). **Clinical infectious diseases**, v. 43, n. 11, p. 1476-1481, 2006.
- DA SILVEIRA GOUVÊA, M. I. F. et al. Resistance rates among antiretroviral regimens in pregnant people living with HIV. **HIV medicine**, v. 24, n. 9, p. 1020-1025, 2023.
- DEEKES, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. **The lancet**, v. 382, n. 9903, p. 1525-1533, 2013.
- DELELIS, O. et al. Integrase and integration: biochemical activities of HIV-1 integrase. **Retrovirology**, v. 5, n. 1, p. 114, 2008.
- DIAS, C. F. et al. High prevalence and association of HIV-1 non-B subtype with specific sexual transmission risk among antiretroviral naïve patients in Porto Alegre, RS, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, p. 191-196, 2009.

- DIAZ, R. S. et al. Lower prevalence of primary antiretroviral resistance among clade C infected individuals as compared to clade B in South Brazil's emerging clade C HIV-1 epidemic. In: **XVII International AIDS Conference**. 2008. p. 3-8.
- ESPESETH, A. S. et al. HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 21, p. 11244-11249, 2000.
- FARNET, C. M.; HASELTINE, W. A. Determination of viral proteins present in the human immunodeficiency virus type 1 preintegration complex. **Journal of virology**, v. 65, n. 4, p. 1910-1915, 1991.
- FERREIRA, V. et al. The influence of HIV-1 subtype in the response to therapeutic dendritic cell vaccine. **The Open AIDS Journal**, v. 6, p. 289, 2012.
- FERRER, P. et al. Prevalence of Acquired Resistance to HIV Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) in Clinical Samples from Treatment-Experienced Patients in Chile, 2012–2023. **Journal of Virus Eradication**, p. 100608, 2025.
- FILHO, D. J. S. et al. Identification of two HIV type 1 circulating recombinant forms in Brazil. **AIDS Research & Human Retroviruses**, v. 22, n. 1, p. 1-13, 2006.
- FRANGE, P. et al. Prevalence of drug resistance in children recently diagnosed with HIV-1 infection in France (2006–17): impact on susceptibility to first-line strategies. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 9, p. 2475-2479, 2018.
- GALLANT, J. et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 390, n. 10107, p. 2063-2072, 2017.
- GERETTI, A. M. et al. Sensitive assessment of the virologic outcomes of stopping and restarting non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. **PloS one**, v. 8, n. 7, p. e69266, 2013.
- GERMAN ADVISORY COMMITTEE BLOOD (ARBEITSKREIS BLUT), SUBGROUP 'ASSESSMENT OF PATHOGENS TRANSMISSIBLE BY BLOOD'. Human immunodeficiency virus (HIV). **Transfusion medicine and hemotherapy**, v. 43, n. 3, p. 203-222, 2016.

GOTTLIEB MS et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **N Engl J Med.** v.305, n.24, p.1425–31, 1981.

GOVENDER, K. et al. Sexual risk behavior: A multi-system model of risk and protective factors in South African adolescents. **Prevention Science**, v. 20, n. 7, p. 1054-1065, 2019.

GUIMARÃES, M. L. et al. Identification of two new CRF_BF in Rio de Janeiro STate, Brazil. **Aids**, v. 22, n. 3, p. 433-435, 2008.

HAFFAR, O.; BUKRINSKY, M. Nuclear translocation as a novel target for anti-HIV drugs. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 3, n. 1, p. 41-50, 2005.

HARE, S.; MAERTENS, G. N.; CHEREPANOV, P. 3'-Processing and strand transfer catalysed by retroviral integrase in crystallo. **The EMBO journal**, v. 31, n. 13, p. 3020-3028, 2012.

HARRICH, D.; HOOKER, B. Mechanistic aspects of HIV-1 reverse transcription initiation. **Reviews in medical virology**, v. 12, n. 1, p. 31-45, 2002.

HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. **Trends in molecular medicine**, v. 18, n. 3, p. 182-192, 2012.

HIRSCH, M. S. et al. Human immunodeficiency viruses. **Fields virology**, v. 2, p. 1953-1975, 1996.

JACOBSON, K.; OGBUAGU, O. Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus–infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor–based regimens in a real-world clinical setting: a retrospective cohort study. **Medicine**, v. 97, n. 43, p. e13016, 2018.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). Transforming vision into reality: the 2024 Global Alliance progress report on ending AIDS in children by 2030. 2024. Disponível em:
< <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/transforming-vision-into-reality>>. Acesso em 08 agosto 2025.

KAGAN, R. M. et al. HIV-1 Drug Resistance Trends in the Era of Modern Antiretrovirals: 2018–2024. In: **Open Forum Infectious Diseases**. US: Oxford University Press, 2025. p. ofaf446.

KAPLAN, JE. et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. **MMWR Recomm Rep**, v. 58, n. 4, p. 1-207, 2009.

KAO, S. et al. The human immunodeficiency virus type 1 Vif protein reduces intracellular expression and inhibits packaging of APOBEC3G (CEM15), a cellular inhibitor of virus infectivity. **Journal of virology**, v. 77, n. 21, p. 11398-11407, 2003.

KLEINUBING, R. E. et al. Evaluation of the health attention to pregnant women with HIV: comparison between primary and specialized service. **Escola Anna Nery**, v. 23, p. e20180258, 2019.

KOAY, W. L. A.; KOSE-OTIENO, J.; RAKHMANINA, N. HIV drug resistance in children and adolescents: always a challenge?. **Current epidemiology reports**, v. 8, p. 97-107, 2021.

LARDER, B. A. Interactions between drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. **Journal of General Virology**, v. 75, n. 5, p. 951-957, 1994.

LEAL, É. et al. Molecular and structural characterization of HIV-1 subtype B Brazilian isolates with GWGR tetramer at the tip of the V3-loop. **Virology**, v. 381, n. 2, p. 222-229, 2008.

LEAL, É; VILLANOVA, F. E. Diversity of HIV-1 subtype B: implications to the origin of BF recombinants. **PLoS one**, v. 5, n. 7, p. e11833, 2010.

LE GRICE, SFJ. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase: 25 years of research, drug discovery, and promise. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 49, p. 40850-40857, 2012.

LE ROUZIC, E.; BENICHOU, S. The Vpr protein from HIV-1: distinct roles along the viral life cycle. **Retrovirology**, v. 2, n. 1, p. 11, 2005.

LEVY, D. N. et al. Dynamics of HIV-1 recombination in its natural target cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 12, p. 4204-4209, 2004.

LEWITUS, E.; LI, Y.; ROLLAND, M. HIV-1 Vif global diversity and possible APOBEC-mediated response since 1980. **Virus Evolution**, p. veae108, 2024.

LI, M. et al. Mechanisms of HIV-1 integrase resistance to dolutegravir and potent inhibition of drug-resistant variants. **Sci Adv** 2023; 9: eadg5953.

LINK, R. W. et al. HIV-Quasipore: a suite of HIV-1-specific nanopore basecallers designed to enhance viral quasispecies detection. **Frontiers in Virology**, v. 2, p. 858375, 2022.

LLIBRE, J. M. et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. **AIDS reviews**, v. 17, n. 1, 2015.

LOPES, B. B. et al. Epidemiologia do HIV em gestantes e sua relação com o período da pandemia de COVID-19. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 57, p. e20220339, 2023.

LUZ, A. L. et al. Drug resistance mutations and phylogenetic analysis of HIV-1 subtypes B and F from mothers and children with vertical transmission. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 1-10, 2025.

LUZ, R. P.; EULÁLIO, K. D. Resistência transmitida aos antirretrovirais em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos em um centro de referência. **Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí**, v. 1, n. 2, p. 51-62, 2018.

MAGA, G et al. HIV-1 RT inhibitors with a novel mechanism of action: NNRTIs that compete with the nucleotide substrate. **Viruses**. v.2,n.4,p.880-899, 2010.

MANSKY, L. M. Forward mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 in a T lymphoid cell line. **AIDS research and human retroviruses**, v. 12, n. 4, p. 307-314, 1996.

MARIANI, R. et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. **Cell**, v. 114, n. 1, p. 21-31, 2003.

MARIN, M. et al. HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. **Nature medicine**, v. 9, n. 11, p. 1398-1403, 2003.

MARTIN, D.; RYBICKI, E. RDP: detection of recombination amongst aligned sequences. **Bioinformatics**, v. 16, n. 6, p. 562-563, 2000.

MAYO CLINIC. HIV/AIDS. 2024. Disponível em:
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hiv-aids/symptoms-causes/syc-20373524> Acesso em 18 Jul 2025

MELIKIAN, G. L. et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 1, p. 12-20, 2014.

MELIKIAN, G. L. et al. Standardized comparison of the relative impacts of HIV-1 reverse transcriptase (RT) mutations on nucleoside RT inhibitor susceptibility. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2305-2313, 2012.

MERATI, T. P. et al. Prevalence of HIV infection and resistance mutations in patients hospitalized for febrile illness in Indonesia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 4, p. 960, 2021.

MOORE, J.P et al. The HIV-cell fusion reaction. **Viral fusion mechanisms**, p. 233-289, 1993.

MOSS, A.; FELTON, C.; NANZIGU, S. Reverse transcriptase inhibitors. **Advances in HIV Treatment**, v. 1, p. 44, 2016.

NAVARRO, P. A. et al. Virologic failure and emergent integrase strand transfer inhibitor drug resistance with long-acting cabotegravir for HIV treatment: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 81, n. 2, p. 274-285, 2025.

O'CONNELL, R. J.; KIM, J. H.; EXCLER, J.L. The HIV-1 gp120 V1V2 loop: structure, function and importance for vaccine development. **Expert review of vaccines**, v. 13, n. 12, p. 1489-1500, 2014.

OLIVEIRA, M. et al. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir. **Retrovirology**, v. 15, n. 1, p. 56, 2018.

ORTIGÃO, M. B. AIDS em crianças: considerações sobre a transmissão vertical. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 11, p. 142-148, 1995.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2016. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Disponível em:< <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>> Acesso em 02 agosto 2025.

PANTALEO G; FAUCI, AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. **Annual review of immunology**, v. 13, p. 487-512, 1995.

PASSOS, S. M. K.; SOUZA, L. D. M. An evaluation of quality of life and its determinants among people living with HIV/AIDS from Southern Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 31, p. 800-814, 2015.

PEREIRA G.F.M et al. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. **Lancet HIV**. 2021 Jan;8(1):e33-e41. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30268-X.

PERELSON, A. S.; RIBEIRO, R. M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. **BMC biology**, v. 11, n. 1, p. 96, 2013.

PESSOA, R. et al. Deep sequencing of HIV-1 near full-length proviral genomes identifies high rates of BF1 recombinants including two novel circulating recombinant forms (CRF) 70_BF1 and a disseminating 71_BF1 among blood donors in Pernambuco, Brazil. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p. e112674, 2014^a

PESSÔA, R. et al. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF72_BF1) in deep sequencing data from blood donors in Southeastern Brazil. **Genome announcements**, v. 2, n. 3, p. 10.1128/genomea. 00386-14, 2014b..

PINTO, M. E.; STRUCHINER, C. J. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 473-484, 2006.

POMMIER, Y.; JOHNSON, A. A.; MARCHAND, C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. **Nature reviews Drug discovery**, v. 4, n. 3, p. 236-248, 2005.

POND, S. L. K.; FROST, Simon, D. W. Datammonkey: rapid detection of selective pressure on individual sites of codon alignments. **Bioinformatics**, v. 21, n. 10, p. 2531-2533, 2005.

POND, S. L. K.; FROST, S. D. W; MUSE, S. V. HyPhy: hypothesis testing using phylogenies. **Bioinformatics**, v. 21, n. 5, p. 676-679, 2005.

POPOV, S. et al. Viral protein R regulates nuclear import of the HIV-1 pre-integration complex. **The EMBO journal**, 1998.

RAMBAUT, A. et al. The causes and consequences of HIV evolution. **Nature Reviews Genetics**, v. 5, n. 1, p. 52-61, 2004.

REVOLLO, B. et al. Integrase resistance emergence with dolutegravir/lamivudine with prior HIV-1 suppression. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 77, n. 6, p. 1738-1740, 2022.

RHEE, S. et al. Genotypic correlates of resistance to the HIV-1 strand transfer integrase inhibitor cabotegravir. **Antiviral research**, v. 208, p. 105427, 2022.

RHEE, S. Y. et al. HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 10, p. 4253-4261, 2010.

ROJAS SANCHEZ, P. et al. Trends in drug resistance prevalence, HIV-1 variants and clinical status in HIV-1-infected pediatric population in Madrid: 1993 to 2015 analysis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 37, n. 3, p. e48-e57, 2018.

SAAG, M. S. et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. **Jama**, v. 324, n. 16, p. 1651-1669, 2020.

SAMUEL, R. et al. HIV-1 drug resistance by ultra-deep sequencing following short course zidovudine, single-dose nevirapine, and single-dose tenofovir with emtricitabine for prevention of mother-to-child transmission. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 73, n. 4, p. 384-389, 2016.

SANABANI, S. S. et al. Characterization and frequency of a newly identified HIV-1 BF1 intersubtype circulating recombinant form in São Paulo, Brazil. **Virology journal**, v. 7, p. 1-12, 2010.

SANABANI, S. S. et al. Characterization of partial and near full-length genomes of HIV-1 strains sampled from recently infected individuals in São Paulo, Brazil. **PLoS one**, v. 6, n. 10, p. e25869, 2011.

SANTOS, E. S. et al. Genetic diversity of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) in infected women from a northeast city of Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 609-614, 2009.

SANTOS, S. A. et al. Resposta terapêutica e principais mutações de resistência à TARV das crianças nascidas de mães HIV positivas em um centro de referência da cidade de Imperatriz-MA. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 7, p. e14513745958-e14513745958, 2024.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. a006841, 2011.

SHEEHY, A. M. et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. **Nature**, v. 418, n. 6898, p. 646-650, 2002.

SILVA, C. T. L.; VASCONCELOS, K. P.; ALVES, H. B. Perfil epidemiológico de gestantes portadoras de hiv/aids no brasil. **Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras**, v. 8, p. 120-35, 2021.

- SILVA, G. P. S. A. et al. Tracing the relationship among HIV-1 sub-subtype F1 strains: a phylodynamic perspective. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 117, p. e220109, 2023.
- SILVA, Y. T.; SILVA, L. B. da; FERREIRA, S. M. S. Counseling practices in Sexually Transmitted Infections/AIDS: the female health professionals' perspective. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, p. 1137-1144, 2019.
- SILVER, N. et al. Characterization of minority HIV-1 drug resistant variants in the United Kingdom following the verification of a deep sequencing-based HIV-1 genotyping and tropism assay. **AIDS research and therapy**, v. 15, n. 1, p. 18, 2018.
- SIMONETTI, S. R. R.; SCHATZMAYR, H. G.; SIMONETTI, J. P. Human immunodeficiency virus type 1: drug resistance in treated and untreated brazilian children. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 6, p. 831-837, Sept. 2003.
- SOARES, E. A. J. M. et al. Differential drug resistance acquisition in HIV-1 of subtypes B and C. **PLoS one**, v. 2, n. 8, p. e730, 2007.
- SOUZA, D. E.; CARMO, C. N.; WELCH, J. R. Análise temporal e fatores contextuais associados ao HIV/aids no Brasil entre 2000 e 2019. **Revista de Saúde Pública**, v. 57, p. 91, 2023.
- SULISTINA, D. R. et al. A systematic review and meta-analysis of HIV transmission risk behaviors, genetic variations, and antiretroviral (ARV) resistance in LGBT populations. **Journal of Public Health Research**, v. 13, n. 2, p. 22799036241239464, 2024.
- TANG, M. W.; SHAFER, R. W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. **Drugs**, v. 72, n. 9, p. e1-e25, 2012.
- TEMESGEN, Z. Cobicistat-boosted elvitegravir-based fixed-dose combination antiretroviral therapy for HIV infection. **Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)**, v. 48, n. 12, p. 765-771, 2012.
- TRIVEDI, J. et al. Recent advances in the development of integrase inhibitors for HIV treatment. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 17, n. 1, p. 63-75, 2020.
- UNAIDS. 2008 report on the global AIDS epidemic. Geneva; 2008. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/Global Report/2008](http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008). Acesso em 13 agosto 2025.

UNAIDS. AIDS epidemic update. 2007. Disponível em:
http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf. Acesso em 13 agosto 2025.

UNAIDS. UNAIDS data 2021. 2021. Disponível em: <Available from:
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021_En.pdf> Acesso em 26 julho 2025.

UNDERWOOD, M. et al. Integrase inhibitor resistance mechanisms and structural characteristics in antiretroviral therapy-experienced, integrase inhibitor-naïve adults with HIV-1 infection treated with dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the DAWNING study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 1, p. e01643-21, 2022.

VAN DYKE, R. B. et al. Antiretroviral drug resistance among children and youth in the United States with perinatal HIV. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 1, p. 133-137, 2016.

VAN STADEN, A.; BADENHORST, G. Reviewing gender and cultural factors associated with HIV/AIDS among university students in the South African context. **Curationis**, v. 32, n. 4, p. 19-28, 2009.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de infectologia. 6^a edição. Rio de Janeiro: Atheneu Editora, 2v. (2.074) p, 2021.

VIANI, R. M. et al. Prevalence of primary HIV-1 drug resistance among recently infected adolescents: a multicenter adolescent medicine trials network for HIV/AIDS interventions study. **The Journal of infectious diseases**, v. 194, n. 11, p. 1505-1509, 2006.

WEISS, R. A. Cellular receptors and viral glycoproteins involved in retrovirus entry. In: **The retroviridae**. Boston, MA: Springer US, 1993. p. 1-108.

WHITCOMB, J. M. et al. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. **The Journal of infectious diseases**, v. 188, n. 7, p. 992-1000, 2003

WONG, W. S. W et al. Accuracy and power of statistical methods for detecting adaptive evolution in protein coding sequences and for identifying positively selected sites. **Genetics**, v. 168, n. 2, p. 1041-1051, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. HIV and AIDS. 2024. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Acesso em 16 jan. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. HIV and AIDS. 2025. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> Acesso em 20 jul 2025.

YANG, Z. et al. Codon-substitution models for heterogeneous selection pressure at amino acid sites. **Genetics**, v. 155, n. 1, p. 431-449, 2000.

YANG, Z. PAML 4: phylogenetic analysis by maximum likelihood. **Molecular biology and evolution**, v. 24, n. 8, p. 1586-1591, 2007.

YEGANEH, N. et al. Human immunodeficiency virus antiretroviral resistance and transmission in mother-infant pairs enrolled in a large perinatal study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 11, p. 1770-1777, 2018.

ZEULI, J. D. et al. Cabotegravir: a novel HIV integrase inhibitor combined with rilpivirine as the first long-acting injectable program for the treatment of HIV infection. **Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)**, v. 58, n. 12, p. 555-576, 2022.

ZHAO, A. V. et al. A clinical review of HIV integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the prevention and treatment of HIV-1 infection. **Retrovirology**, v. 19, n. 1, p. 22, 2022.

ZHANG, J.; CRUMPACKER, C.. HIV UTR, LTR, and epigenetic immunity. **Viruses**, v. 14, n. 5, p. 1084, 2022.

ZHANG, J.; CRUMPACKER, C. S. Toward a cure: does host immunity play a role?. **Msphere**, v. 2, n. 2, p. 10.1128/msphere. 00138-17, 2017.

ZHENG TONG, L. V.; YUAN, C. H. U.; WANG, Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. **HIV/AIDS-Research and palliative care**, p. 95-104, 2015.

ZHOU, Y. et al. A Sensitivity and Consistency Comparison Between Next-Generation Sequencing and Sanger Sequencing in HIV-1 Pretreatment Drug Resistance Testing. **Viruses**, v. 16, n. 11, p. 1713, 2024.

APÊNDICE C - QUADRO 3: Variáveis evolutivas.

Variável	Definição	Categorização
Taxa de recombinação (ρ)	Recombinação no gene <i>pol</i>	1- (ρ) para HIV-1 B 2- (ρ) para HIV-1 F 3- (ρ) para HIV-1 C 4- (ρ) para recombinantes BF Haverá estratificação por região geográfica

APÊNDICE D – ARTIGO 1: DRUG RESISTANCE MUTATIONS AND PHYLOGENETIC ANALYSIS OF HIV-1 SUBTYPES B AND F FROM MOTHERS AND CHILDREN WITH VERTICAL TRANSMISSION

Accepted for publication in BMC Infectious Diseases. **Impact factor:** 3.4. **Qualis:** A3
 Aldicléya Lima Luz¹; Cláudia Regina de Andrade Arrais Rosa²; Élcio Leal³; Fabrício Silva Pessoa⁴; Geovani de Oliveira Ribeiro⁵; Kledoaldo Lima^{2,6}; Marcos Davi Gomes de Sousa⁷; Pablo Cantalice Santos Farias¹; Heloisa Ramos Lacerda^{8*}

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

²Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

³Laboratório de Diversidade Viral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil

⁴Departamento de Doenças Infecto parasitárias do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil

⁵Coordenação Geral de Laboratórios, Ministério da Saúde, Distrito Federal, Brasília, Brasil

⁶Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Pernambuco, Brasil

⁷Instituto de Gestão Estratégica em Saúde do Distrito Federal, Distrito Federal, Brasília, Brasil

⁸Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

***Corresponding author's email address:** heloisa.ramos@ufpe.br

Abstract

Background: This study aimed to describe the transmission of drug-resistant HIV-1 variants and phylogenetic characterisation of viral strains in mother–child pairs from the cities of Recife and São Luís, located in the Northeast region of Brazil, in 2007–2022.

Methods: This study included 15 mother–child pairs with confirmed vertical transmission of HIV-1. The genotyping sequences were provided by the Brazilian Ministry of Health. The analyses included descriptions of antiretroviral resistance muTation profiles of the mothers and children, subtype determination, and phylogenetic analyses.

Results: Seven mother–child pairs exhibited similar muTation profiles, with three showing no muTations and four displaying similar resistance muTations to the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) drug classes. Among four pairs, muTation similarities were observed for only one antiretroviral drug class. In the remaining four pairs, distinct muTation profiles were noted, with two children having muTations in two or three drug classes and their mothers exhibiting no or one muTation. The *M184V* substitution was detected in four mothers and three of their children. One mother and her child displayed a thymidine analogue muTation pathway 1 muTation. The *K103N* substitution, associated with NNRTI resistance, was identified in four mothers but only two of their children. Conversely, the *G190A* substitution was present in two mothers and their children. MuTations conferring resistance to efavirenz, nevirapine, lamivudine, abacavir, and didanosine were frequently observed in both groups. Thirteen pairs (86.6%) were identified as having HIV-1 subtype B, while two (13.3%) were identified as having HIV-1 subtype F1.

Conclusions: Differences in muTation profiles and antiretroviral resistance for NRTI and NNRTI drug classes were observed in half of the mother–child pairs, emphasising the importance of individualised therapeutic strategies.

Keywords: Antiretroviral Resistance; Genotyping; Antiretroviral Therapy (ART); HIV Variants; Genetic Sequencing

Background

Multiple lines of evidence have demonstrated a significant reduction in the vertical transmission of HIV, with many developed countries achieving a 0% annual transmission rate [1]. Despite this success, eliminating vertical HIV transmission globally remains challenging, particularly in low- and middle-income countries. The World Health Organization estimates that, in 2023, approximately 120,000 new HIV infections occurred in children worldwide; of them, 86% were in Sub-Saharan Africa [2].

In a meta-analysis of Brazilian studies published in 2019, the vertical HIV transmission rates in different regions of the country over the previous 10 years were 1.8–27.8%, reducing significantly over time. Regional variations reflect socioeconomic differences and the healthcare system of a country with vast territorial dimensions [3]. To date, only two Brazilian states (São Paulo and Paraná) have achieved the goal of eliminating vertical HIV transmission [4].

The impact of vertical HIV transmission extends beyond the simple transfer of the virus from the mother to the child; rather, it also involves the transmission of HIV variants that may be resistant to antiretroviral drugs. The presence of these drug-resistant variants in children is a complicating factor because it can limit antiretroviral therapy (ART) options and increase the risk of therapeutic failure [5].

Regarding drug resistance-associated mutations (DRAMs), Vaz et al. [6] reported a prevalence of 43.9% in the *pol* region among mother-child pairs with vertical HIV transmission in a study conducted in Northeast Brazil. The study also demonstrated the predominance of HIV-1 subtype B (82.1%) and recombinant BF (17.9%). Despite the high prevalence of DRAMs in mother-child pairs, Schultze et al. [7] and Santos-Pereira et al. [8] demonstrated that these mutations in children were associated with lower CD4+ T lymphocyte counts, higher HIV-1 viral loads, and a greater number of therapeutic regimens.

Although the transmission of drug-resistant HIV variants is a concern, evidence suggests that not all transmitted variants have been established in children. This phenomenon may be related to the effect of post-transmission ART, which suppresses the replication of resistant variants and thereby preventing resistance progression [9]. The hypothesis that post-transmission ART may have a suppressive effect on resistant variants is an area of growing interest with potential implications

for optimising therapeutic regimens in HIV-exposed newborns. However, this hypothesis requires further validation through additional studies employing more sensitive sequencing techniques and analyses of proviral DNA and circulating viral RNA [10, 11].

This study aimed to characterise the antiretroviral resistance profiles of HIV-infected mother–child pairs. Individuals were monitored at HIV/AIDS referral services in Recife, Pernambuco, and São Luís, Maranhão, Brazil, in 2007–2022. Using genetic analyses of HIV variants, this study aimed to understand the transmission of resistant variants and how such dynamics influence the evolution of resistance in children.

Methods

Study design, location, and period

This study was conducted from October 2021 to September 2023 in São Luís, Maranhão, and Recife, Pernambuco, at the High-Risk Maternity Hospital in Imperatriz, Pediatric Infectious Disease Outpatient Clinic at the University Hospital of the Federal University of Maranhão, and Pediatric Infectious Disease Outpatient Clinic at the University Hospital Oswaldo Cruz of the University of Pernambuco.

Population

The study included 15 mother–child pairs diagnosed with HIV-1 infections who were under therapeutic follow-up at the selected reference units. The mothers included both treatment-naïve women diagnosed during pregnancy who underwent pretreatment genotyping and those living with HIV-1 during prior treatment who required genotyping due to virological failure.

Among the 15 mother–child pairs, eight (53%) were from Maranhão and seven (47%) from Pernambuco. Of the children, eight (53%) were male, and 10 (66.7%) started ART within the first 2 years of life. In one case (6.7%), no record of ART initiation was found. Nine children (60%) had initiated ART, including zidovudine (ZDV) + lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP) in three (20%), ZDV + 3TC + lopinavir/ritonavir in two (13.3%), and ZDV + 3TC + efavirenz (EFV) in two (6.7%), while no treatment was described for three (20%). Mother–child pairs 1, 2, 5, and 7

received the same ART regimen (ZDV + 3TC + NVP). Mothers 3, 6, 8, 9, and 15 received EFV-based regimens (Supplementary Material).

Data collection

Data were obtained from secondary sources, including medical records from hospital and outpatient services where patients were followed as well as information available from the Ministry of Health systems: Laudo AIDS (laudo.aids.gov.br), SICLOM (gov.br/aids/pt-br/sistemas-de-informacao/sicлом), and SISCEL (gov.br/aids/pt-br/sistemas-de-informacao/siscel). Genotype sequences were provided by the Ministry of Health.

Ethical aspects

This study was approved by the Research Ethics Committees of the Clinical Hospital of the Federal University of Pernambuco (HC/UFPE; CAAE 51758621.7.1001.8807) and the Federal University of Maranhão (UFMA; CAAE 57505422.6.0000.5086).

Determination of HIV-1 subtypes and antiretroviral resistance

Preliminary determination of HIV-1 subtypes was performed using online reference tools such as HIV-1 COMET [12], HIVdb from Stanford University [13, 14], and the REGA HIV-1 Subtyping Tool [15]. HIV-1 resistance mutations were analysed using the HIV Drug Resistance Database platform from Stanford University (<http://hivdb.stanford.edu>) [16].

Phylogenetic analysis

An initial alignment was performed using MAFFT [17] that incorporated the query sequences and those obtained from HIV BLAST [18] that exhibited the highest similarity. Maximum likelihood phylogenetic trees were constructed for each subtype, with clade support obtained through 1,200 bootstrap replications using the IQtree Web Server [19].

Recombination analysis

Recombination between subtypes was assessed using SIMPLOT software version 3.5.1 [11]. The following parameters were applied: nucleotide substitution model F84, 1,000 bootstrap replications, a sliding window of 200 bp with 20-bp steps, and a 90% confidence level. The transition/transversion ratio was empirically determined for each alignment.

Results

A comparison of resistance muTations to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) between the mothers and children did not reveal significant differences in their occurrence (Figure 1).

Among the NRTI resistance-associated muTations, *M184V* was the most frequent (26.7%) (Figure 2). The *K219KR* and *K70E* muTations were observed in only one mother (6.7%) (Figure 2). The *M184I*, *M41L*, and *T215FY* muTations were identified in only one child each (6.7%) (Figure 2). Regarding NNRTI resistance-associated muTations, *K103N* was identified in four patients (26.7%) in both groups. The *G190A* muTation was more frequent in the child group (n=3 patients [20%]) than in the mother group (n=2 [13.3%]) (Figure 2). MuTations at amino acid positions 106 and 188 on reverse transcriptase were found only in mothers, whereas muTations at positions 101 and 230 were observed only in children.

An ART analysis revealed varied patterns between the mothers and children. With the exception of three mother-child pairs that did not exhibit antiretroviral resistance muTations, all pairs showed the presence of muTations that conferred high-level resistance in at least one member of the pair (Figure 3). Among the analysed pairs, five (33%) showed the presence of muTations conferring high-level resistance in only one individual (mothers: pairs 6, 9, and 14; children: pairs 1 and 15). In four pairs (27%), higher antiretroviral resistance was detected in the children versus mothers.

The *184V* muTation was present in four mothers (26.6%) and three (75%) of their children (pairs M3-C3, M5-C5, and M7-C7). MuTations at position 103 were

present in five mothers (33%) and four children (27%), showing a high correlation between them.

In addition to the three mother–child pairs without DRAMs, some showed the presence of muTations that conferred high-level resistance in only one individual (pairs 6, 9, and 14 for mothers; pairs 1 and 15 for children). Children in pairs 1, 5, 7, and 15 exhibited broader resistance to various antiviral drugs (Table 1).

In the phylogenetic inference, it was possible to find other sequences originating from Brazil that formed several monophyletic groups (Figures 4, 5). The mother–child pairs identified in the phylogenetic trees were not closely correlated from an evolutionary standpoint. Thirteen pairs with HIV-1 subtype B (86.6%) and two pairs with HIV-1 subtype F1 (13.3%) were identified; however, no recombinant sequences were confirmed on similarity-based analyses (Simplot).

Discussion

The results of the present study evaluating antiretroviral resistance in HIV-1 mother–child pairs suggest that three situations may occur: a) transmission of the wild-type virus without muTations; b) transmission of resistance muTations from mothers to children, either partially (with muTations in only one drug class) or fully (with resistance to both classes of antiretrovirals); and c) late acquisition of resistance by children. Only half the children in this study had resistance muTation profiles like those of their mothers. Understanding the intergroup differences in muTation profiles is important and requires a review of the dynamics of vertical HIV transmission. Evidence supports the hypothesis of restricted viral heterogeneity in the blood of infants at the time of infection, with only one or very few viral variants being transmitted from mother to child, although the transmission of multiple variants to infants has been described. Transmission during childbirth is associated with a single HIV-1 variant, whereas intrauterine transmission more likely involves some or more predominant maternal viral variants [20]. Another explanation for the difference in muTation profiles between mothers and children could involve horizontal HIV-1 transmission, which involves the reversion of resistance muTations due to immune pressure in the new host [21]. Finally, it has been shown that the use of antiretrovirals in children may limit the transmission of DRAMs [22].

However, we must consider that the methodology used herein may not have identified minority variants among the resistance mutations derived from the mothers. In the Swiss Mother-Child Cohort with HIV, which evaluated 22 pregnant women who transmitted HIV to their children, 10 had DRAMs; however, only one child presented with this type of resistance mutation, specifically *M184V*, from their mother. In the same group of children, an in-depth analysis of antiretroviral resistance mutations using next-generation sequencing was conducted of three children who were born with HIV but lacked mutations. In two cases, DRAMs at frequencies < 20%, which were not detected by Sanger sequencing, were detected by next-generation sequencing. In the third case, mutations emerged as the predominant variant after 2 years [23]. When evaluating 190 acute infections acquired by horizontal transmission, Faraci et al. [24] found that all resistance mutations in the plasma also appeared in proviral DNA; however, nine high-frequency mutations were detected only in the latter. Additionally, considering a DRAM rate < 20%, 11 NNRTI, seven NRTI, and six protease inhibitor mutations were exclusively located in proviral DNA.

Similarly, a study of 72 South African children with therapeutic failure to respond to regimens containing NRTIs and protease inhibitors showed that those whose viruses contained mutations for the NNRTI class had not been previously used, suggesting that these mutations were acquired from their mothers with therapeutic failure [25]. These findings demonstrate that the transmission of resistance mutations in acute infections is more common than that detected by conventional genotyping methods and suggest their potential for their emergence after selective pressure from treatment or irregular use of antiretrovirals.

In another study, DRAM transmission from mother to child occurred in only one of 22 cases (4.3% of children), whereas acquired resistance after treatment occurred in 16 of 22 cases (73%) [23]. Acquired resistance to antiretrovirals likely occurred in children from pairs 1 and 15, in whom the resistance mutation profiles differed between the children and mothers, indicating that in addition to transmission, other factors such as poor treatment adherence and selective pressure from antiretrovirals strongly influence the evolution of resistance in children. Considering the NRTI-related mutation profiles of the mothers, we found that *M184V* was the most common and transmitted to half of their children, while the thymidine analogue

muTation pathway 1 muTation, present in only one mother, was also identified in her child.

Regarding NNRTIs, the K103N muTation was found in four mothers who transmitted it to two (50%) of their children. The G190A muTation associated with prolonged NVP resistance was identified in two mothers and transmitted to their two children. Our results are similar to those found in India in 72 children with perinatal infections and virological failure of antiretrovirals after 12 months of therapy. Pretreatment genotyping showed that 14% of the children had pretreatment viral resistance muTations, with NNRTI-related muTations identified in 9.7% of cases and NRTI-related *K103N* and *M184V* muTations identified in 2.7% of cases [26].

The muTational profile of the cases studied here, which were collected through 2023, showed resistance to NRTIs, particularly 3TC, conferred by the *184V* muTation present in approximately 26% of mothers, and to NNRTIs, such as EFV and NVP, conferred by the *K103N* and *G190A* muTations, which were present in 26.6% and 13.3% of the mothers, respectively. This finding suggests that the vertical HIV-1 transmission prophylaxis regimens used for pregnant women in Brazil until 2022, consisting of ZDV + 3TC + EFV or NVP, are exhausted and no longer aligned with the need for drugs with genetic barriers against the most prevalent resistance muTations. Since then, recognising the superiority of dolutegravir (DTG)-containing regimens over those containing EFV, as evidenced by the VESTED randomised, multicentre clinical trial conducted in nine countries that evaluated the efficacy of antiretroviral regimens for the prevention of vertical HIV transmission [27], the Brazilian Ministry of Health discontinued the preferential use of NNRTIs in the treatment of pregnant women and established the tenofovir (TFV) + 3TC + DTG regimen for pregnant women and the ZDV + 3TC + DTG regimen for prophylaxis in exposed newborns [28]. Notably, the *184V* muTation, induced by 3TC, reduces viral fitness and hypersensitises the virus to TFV and ZDV, components of the current therapeutic protocols for pregnant women and infants.

Conclusions

In conclusion, the analysis of resistance muTations performed herein revealed differences in the muTation profiles and resistance to antiretrovirals in NRTI and

NNRTI drug classes between mothers and children, reinforcing the importance of individualised therapeutic strategies and an integrated approach to preventing HIV-1 transmission.

Abbreviations

3TC, lamuvidine
ABC, abacavir
ART, antiretroviral therapy
BIC, bictegravir
D4T, stavudine
DDI, didanosine
DOR, doravirine
DRAM, drug resistance–associated mutations
DTG, dolutegravir
EFV, efavirenz
ETR, etravirine
FTC, emtricitabine
LPV/r, lopinavir/ritonavir
NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NVP, nevirapine
RPV, rilpovirine
TDF, tenofovir disoproxil fumarate
TFV, tenofovir
ZDV, zidovudine

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was submitted to and approved in accordance with Resolution 466/2012 by the Research Ethics Committee of the Hospital das Clínicas, Federal

University of Pernambuco (HC/UFPE), under CAAE 51758621.7.1001.8807, and the Research Ethics Committee of UFMA, under CAAE 57505422.6.0000.5086.

Consent for publication

Informed consent was obtained from each research participant. A copy of the written consent is available for review by the editor-in-chief of this journal.

Availability of data and materials

The authors of this study agree to make the data and materials freely available after the publication of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding

No funding was received for the development of this study.

Authors' contributions

Acknowledgements

Authors' details

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil. ²Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil. ³Laboratório de Diversidade Viral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil.

⁴Departamento de Doenças Infecto parasitárias do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil. ⁵Coordenação Geral de Laboratórios, Ministério da Saúde, Distrito Federal, Brasília, Brasil.

⁶Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Pernambuco, Brasil. ⁷Instituto de Gestão Estratégica em Saúde do Distrito Federal, Distrito Federal, Brasília, Brasil.

⁸Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

References

1. Cardenas MC, Farnan S, Hamel BL, Mejia Plazas MC, Sintim-Aboagye E, Littlefield DR et al. Prevention of the Vertical Transmission of HIV; A Recap of the Journey so Far. *Viruses*. 2023;15:849.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Transforming vision into reality: the 2024 Global Alliance progress report on ending AIDS in children by 2030. 2024. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/transforming-vision-into-reality>. Accessed 25 Dec 2024.
3. Guimarães MF, Lovero KL, de Avelar JG, Pires LL, de Oliveira GRT, Cosme EM et al. Review of the missed opportunities for the prevention of vertical transmission of HIV in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e318.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Aumenta em 70% o número de municípios reconhecidos pela eliminação da transmissão vertical de HIV e sífilis. 2023. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/aumenta-em-70-o-numero-de-municipios-reconhecidos-pela-eliminacao-da-transmissao-vertical-de-hiv-e-sifilis>. Accessed 25 Dec 2024.
5. World Health Organization (WHO). HIV drug resistance report 2021. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>. Accessed 25 Dec 2024.
6. Vaz SN, Giovanetti M, Rego FF, Oliveira Td, Danaviah S, Gonçalves ML et al. Molecular Characterization of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Women and Their Vertically Infected Children. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31:1046-1051.
7. Schultze A, Torti C, Cozzi-Lepri A, Vandamme AM, Zazzi M, Sambatakou H et al. The effect of primary drug resistance on CD4+ cell decline and the viral load set-point in HIV-positive individuals before the start of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2019; 33: 315-326.
8. Santos-Pereira A, Triunfante V, Araújo PMM, Martins J, Soares H, Poveda E et al. Nationwide Study of Drug Resistance MuTations in HIV-1 Infected Individuals under Antiretroviral Therapy in Brazil. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 5304.
9. Nazziwa J, Andrews SM, Hou MM, Bruhn CAW, Garcia-Knight MA, Slyker J, et al. Higher HIV-1 evolutionary rate is associated with cytotoxic T lymphocyte escape muTations in infants. *J Virol*. 2024;98:e0007224.

10. Koay WLA, Kose-Otieno J, Rakhmanina N. HIV Drug Resistance in Children and Adolescents: Always a Challenge? *Curr Epidemiol Rep* 2021;8:97–107.
11. Silver N, Paynter M, McAllister G, Atchley M, Sayir C, Short J, et al. Characterization of minority HIV-1 drug resistant variants in the United Kingdom following the verification of a deep sequencing-based HIV-1 genotyping and tropism assay. *AIDS Res Ther*. 2018;15:18.
12. Struck D, Lawyer G, Ternes A-M, Schmit J-C, Bercoff DP. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42:e144.
13. HIV Drug Resistance Database. Stanford University. 2024. <http://hivdb.stanford.edu>. Accessed 25 Dec 2024.
14. Lole KS, Bollinger RC, Paranjape RS, Gadkari D, Kulkarni SS, Novak NG, et al. Full-Length Human Immunodeficiency Virus Type 1 Genomes from Subtype C-Infected Seroconverters in India, with Evidence of Intersubtype Recombination. *J Virol*. 1999; 73:152–160.
15. Stanford University HIV Drug Resistance Database. REGA HIV-1 Subtyping Tool – Version 3.0. 2024. <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>. Accessed 25 Dec 2024.
16. Major HIV-1 Drug Resistance MuTations. 2024. <https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-muTation-handout/resistance-muTation-handout.pdf>. Accessed 24 Dec 2024.
17. Tsukasa Nakamura, Kazunori D Yamada, Kentaro Tomii, Kazutaka Katoh, Parallelization of MAFFT for large-scale multiple sequence alignments. *Bioinformatics*. 2018; 34:2490–2492.
18. HIV Sequence Database, Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). Los Alamos National Laboratory. https://www.hiv.lanl.gov/contentsequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html. Accessed 25 Dec 2024.
19. Trifinopoulos J, Nguyen LT, von Haeseler A, Minh BQ. W-IQ-TREE: a fast online phylogenetic tool for maximum likelihood analysis. *Nucl. Acids Res*. 2016; 44: W232-W235.
20. Kourtis AP, Bultery M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol*. 2010;37:721-737.
21. Ryland EG, Tang Y, Christie CD, Feeney ME. Sequence evolution of HIV-1 following mother-to-child transmission. *J Virol*. 2010; 84:12437-44.
22. Koay WLA, Kose-Otieno J, Rakhmanina N. HIV Drug Resistance in Children and Adolescents: Always a Challenge? *Curr Epidemiol Rep*; 2021, 8:97-107.

23. Compagno F, Naegle K, Kahlert CR, Hösli I, Aebi-Popp K, de Tejada BM et al. The rate of mother-to-child transmission of antiretroviral drug-resistant HIV strains is low in the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20059.
24. Faraci G, Park SY, Dubé MP, Lee HY. Full-spectrum HIV drug resistance muTation detection by high-resolution complete pol gene sequencing. *J Clin Virol.* 2023; 164:105491.
25. Hackett S, Teasdale CA, Pals S, Muttiti A, Mogashoa M, Chang J, et al. Drug Resistance MuTations Among South African Children Living With HIV on WHO-recommended ART Regimens. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e2217–2225.
26. Karunaianantham R, Nesa Kumar M, Gopalan B, Haribabu H, Hanna LE, Sanjeeva GN et al. Molecular Characterization of the *pol* Gene of Vertically Transmitted HIV-1 Strains in Children with Virological Failure. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2022; 38:491-496.
27. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397:1276-1292.
28. Ministério da Saúde (Brasil), Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. 2022. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Accessed 25 Dec 2024.

APÊNDICE E – ARTIGO 2: HIV-1 INTEGRASE RESISTANCE IN THE CONTEXT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PAEDIATRIC PATIENTS - NORTHEAST BRAZIL

Accepted for publication in Brazilian Journal of Infectious Diseases. **Impact factor:**

2.8. Qualis: B1

Aldicléya Lima Luz^{a,b} ORCID: 0000-0001-7065-2248, Élcio Leal^c ORCID: 0000-0003-3463-0492, Kledoaldo Lima^{d,e} ORCID: 0000-0003-2505-7516, Mikhael Morais de Souza^d ORCID: 0000-0001-6195-4121, Michelle Lima de Carvalho Silva^d ORCID: 0000-0002-1576-2257, Mayra Moura Lima^d ORCID: 0000-0002-4773-1834, Paloma Gomes Tavares Sette^d ORCID: 0000-0002-1419-442X, Yasmim Leandra Moura de Almeida^d ORCID: 0009-0006-2470-5189, Heloísa Ramos Lacerda de Melo^{b,f} ORCID: 0000-0001-9872-7571

^aFaculdade de Medicina. Universidade Federal do Maranhão. Campus Imperatriz. Residencial Don Afonso Fellipe Gregory – Avenida Principal. 100. Imperatriz – MA, Brazil. 65915-240.

^bPrograma de Pós-graduação em medicina tropical. Avenida Professor Moraes Rego, Cidade Universitária – Recife – PE, Brazil. 50670-420.

^cLaboratório de Diversidade Viral. Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Pará. Av. Perimetral. 2-224 – Guamá. Belém – PA, Brazil. 66077-830.

^dFaculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Mal. Mascarenhas de Morais, 4861, Recife - PE, Brazil. 51150-000

^eHospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235. Cidade Universitária, Recife, PE, Brazil. 50670-901.

^fDepartamento de Medicina Clínica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco. Rua Arnóbio Marques, 310 – Santo Amaro, Recife, PE, Brazil. 50100-130

Autor correspondente: Kledoaldo Lima.

Email: kledoaldo@gmail.com

Address: Rua Dr. Vicente Gomes, 180 – apt.403 - Boa viagem – Recife – PE- Brasil.
CEP: 51030-290.

ABSTRACT

Introduction: Antiretroviral drug resistance poses a challenge to therapy efficacy. Although integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) have a high genetic barrier to resistance, few studies in Brazil have focused on INSTI resistance. This study aimed to assess HIV mutations associated with INSTI resistance in vertically infected children in Maranhão and Pernambuco, Brazil.

Methods: We conducted a retrospective analysis of antiretroviral resistance profiles in paediatric patients with virological failure receiving care through the Brazilian Unified Health System. Data on viral load, CD4+/CD8+ T-cell counts, and medication dispensing were obtained from Ministry of Health databases (SISGENO, SISCEL, and SICLOM). HIV-1 integrase sequences were analysed. Phylogenetic analysis (IQ-TREE) was used to identify subtypes and recombinants. Resistance-associated mutations were determined using the Stanford HIV Drug Resistance Database.

Results: Thirty-one paediatric patients (median age = 12 years) were included. Mean CD4+ count was 999 cells/mm³, and median viral load was 19,235 copies/mL. Subtype B and INSTI resistance mutations were detected in 74.5% and 64.5% of patients, respectively. High resistance rates to raltegravir (70.9%) were observed, highlighting the importance of genotypic monitoring.

Conclusion: A high frequency of INSTI resistance-associated mutations was identified, indicating the need for continued surveillance in this population.

KEYWORDS: HIV-1; Integrase; Integrase inhibitors; Antiretroviral agents; Genetic mutations.

Introduction

Despite significant advances in human immunodeficiency virus (HIV-1) treatment, antiretroviral drug resistance remains a critical challenge to the efficacy of antiretroviral therapy (ART), as it drives the accumulation of resistance-associated mutations, virological failure, and increased morbidity¹⁻⁵. Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) are a class of antiretrovirals with a high genetic barrier to resistance, potent viral suppression, favourable safety profiles, and fewer drug–drug interactions⁶. In Brazil, INSTIs are now recommended as the first- and second-line ART regimens following virological failure^{7,8}. Since 2017, the Brazilian Ministry of Health has adopted the preferred initial regimen of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine (3TC), and dolutegravir (DTG), a second-generation INSTI^{7,8}. Recent national guidelines advocate for optimised dual therapy (3TC + DTG), particularly for patients with HIV-associated comorbidities⁹. By 2020, approximately 410,000 Brazilian patients were receiving INSTI-based regimens¹⁰. Given Brazil's continental-scale implementation of these therapies, the widespread use of INSTIs may accelerate the emergence of resistance-associated mutations, potentially compromising their long-term effectiveness.

Tao et al. (2023) identified 99 sequences with INSTI resistance-associated mutations by analysing antiretroviral resistance profiles¹¹. Scutari et al. (2020) reported an INSTI resistance frequency of 36.4%, among treatment-experienced individuals and those with long HIV infection duration¹². However, other studies have detected INSTI resistance mutations even in treatment-naïve patients^{13,14}. The identification of antiretroviral resistance mutations is widely recognised as a cost-effective strategy for optimising antiretrovirals and preventing the initiation or continuation of regimens that are likely to result in virological failure, which is a critical measure for HIV epidemiological control. The World Health Organization recommends routine resistance testing in children at diagnosis and after virological failure¹⁵. According to Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), approximately one-third of children with HIV infection worldwide experience virological failure within 2 years of ART initiation¹⁶⁻¹⁸.

In Brazil, Ventosa-Cubillo et al. (2023) analysed HIV-1 sequences from 67 children and adolescents and identified INSTI-associated drug resistance mutations (DRM) in eight patients¹⁹. Andrade et al. (2017) studied 117 children with HIV infection (mean age=3.7 years) in Northern Brazil and reported high DRM frequencies, even among those who were treatment-naïve, particularly for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mutations²⁰. A retrospective Brazilian study on individuals with virological failure detected INSTI resistance mutations in 22.1% of participants¹⁰. Notably, a large multicentre study of mother–infant pairs in South Africa, Brazil, and Argentina demonstrated a strong association between maternal DRM and their transmission to infants²¹.

Brazilian studies evaluating INSTI resistance have reported high frequencies of polymorphic variants associated with an increased risk of DRM²²⁻²⁴. However, data on INSTI resistance profiles, specifically in paediatric populations, remain scarce. Given Brazil's early adoption of INSTI-based regimens as first-line ART, understanding the resistance patterns in children is critical. Surveillance of DRM dissemination represents a fundamental strategy for HIV control, particularly in regions such as Brazil, where INSTIs were rapidly integrated into national treatment guidelines. This study aimed to characterise HIV-1 resistance mutations to INSTIs among children who were vertically infected and received care in the Maranhão and Pernambuco states of Northeast Brazil.

Material and methods

Study population and setting

This retrospective study evaluated the antiretroviral resistance profiles of paediatric patients diagnosed with HIV who experienced virological failure and were undergoing antiretroviral treatment. The participants were followed by the Unified Health System in the states of Maranhão and Pernambuco in Northeast Brazil. Virological failure was defined as two consecutive detectable viral loads with a minimum interval of 4 weeks (https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/pcdt_hiv_modulo_1_2024.pdf). The study included children and adolescents (aged <18 years) with a confirmed HIV infection who had undergone genotyping and sequencing of the HIV-1 integrase region. We obtained 12 sequences from the Maranhão State and 19 from the Pernambuco State, collected between 2018 and 2022.

Data were collected from the Maranhão Central Public Health Laboratory, Maranhão Specialised Healthcare Secretariat, Oswaldo Cruz University Hospital of the University of Pernambuco, and the Brazilian Ministry of Health. Databases containing information on viral load results (SISGENO), CD4+ and CD8+ T lymphocyte counts (SISCEL), and antiretroviral medication dispensing data (SICLOM) were accessed. Data were collected from January to June 2024 using the medical records of patients who were diagnosed with HIV and followed up in outpatient clinics. Information was extracted from the available records of the study sites in the Medical Archives Services. A specific questionnaire was used to collect sociodemographic, laboratory, and clinical variables, which were subsequently analysed using Stata 13.0® software (United States).

Phylogenetic Analysis

HIV-1 query sequences (n=31) were initially analysed using the REGA HIV-1 subtyping tool (version 3.0; <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/>

stanford-hiv/typingtool/) and COMET HIV-1 for the preliminary viral subtyping classification²⁵. Reference sequences were obtained from the HIV sequence database at the Los Alamos National Laboratory (<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>). Sequence alignments of the study and reference sequences were performed using AliView and manually edited using BioEdit^{26,27}. Nucleotide substitution models were inferred based on the maximum likelihood and Bayesian information criterion using MEGA software version 11²⁸. A general time-reversible model with gamma distribution and invariant sites (GTR+G+I) was selected for the alignment analysis. Phylogenetic inferences were made using the maximum likelihood method in IQ-TREE online, with statistical support assessed using 1000 bootstrap replicates²⁹. The resulting phylogenetic trees were visualised using FigTree software version 1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

Antiretroviral Resistance Analysis

HIV-1 drug resistance mutation analysis was performed by submitting the sequences to the Stanford University HIV Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu>), which utilises a standardised list of major HIV-1 DRM from the Stanford HIV Database (<https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf>). Antiretroviral resistance was classified according to the HIV Drug Resistance Database output as susceptible, intermediate (including both low- and intermediate-level resistance), and resistant (high-level resistance).

Statistical Analysis

Data were analysed using the Stata 13.0® software. Medians and interquartile ranges (IQR) were determined for continuous variables, whereas categorical variables were expressed as counts and percentages. Statistical analyses involved chi-square tests for categorical variables and the Wilcoxon rank-sum test for non-parametric comparisons. The Mann–Whitney U test was used to assess the differences between medians. For all tests, the significance level was set at $p < 0.05$.

Results

This study analysed 31 paediatric patients diagnosed with HIV-1 infection who experienced virological failure, with a median age of 12 years (IQR: 9–16). Of them, 18 (58%) were male patients and 13 (42%) female patients. The median CD4+ T-cell count and viral load at the time of virological failure were 999 cells/mm³ (IQR: 707–1432.5) and 19,235 copies/mL (IQR: 1508.5–270,375), respectively. HIV-1 subtyping of the integrase region revealed subtype B (n=23, 74.2%), BF recombinants (n=5, 16.1%), and subtype F1 (n=3, 9.7%) (Figure 1). Additionally, six patients (19.4%) had previously used INSTIs (Table 1). Analysis of resistance to INSTIs (bictegravir [BIC], dolutegravir [DTG], elvitegravir [EVG], cabotegravir [CAB], and raltegravir [RAL]) showed that 20 sequences (64.5%) remained susceptible to BIC and DTG, representing the INSTIs with the lowest resistance levels. In contrast, the highest resistance rate was observed for RAL (n=21, 67.8%) (Figure 2). Twenty-one HIV-1 sequences (67.8%) exhibited major INSTI resistance mutations. The most frequent resistance mutations were G140S and Q148H (both n=10, 32.2%). The Q148K mutation in the integrase gene was observed in 11 patients (35.5%). Importantly, the Q148H/K mutations conferred resistance to all INSTIs, indicating a high level of resistance in the paediatric population. The N155H mutation was detected in seven patients (22.6%) and conferred resistance to CAB, EVG, and RAL. Mutations at integrase position 143 (Y143H/R/G) were documented in four patients and conferred resistance to RAL (Table 2).

Figure 1. Phylogenetic characterization of HIV-1 pol region sequences obtained from children and adolescents with virological failure, Northeast Brazil. Red: subtype B; Green: subtype F1. Blue: BF recombinants

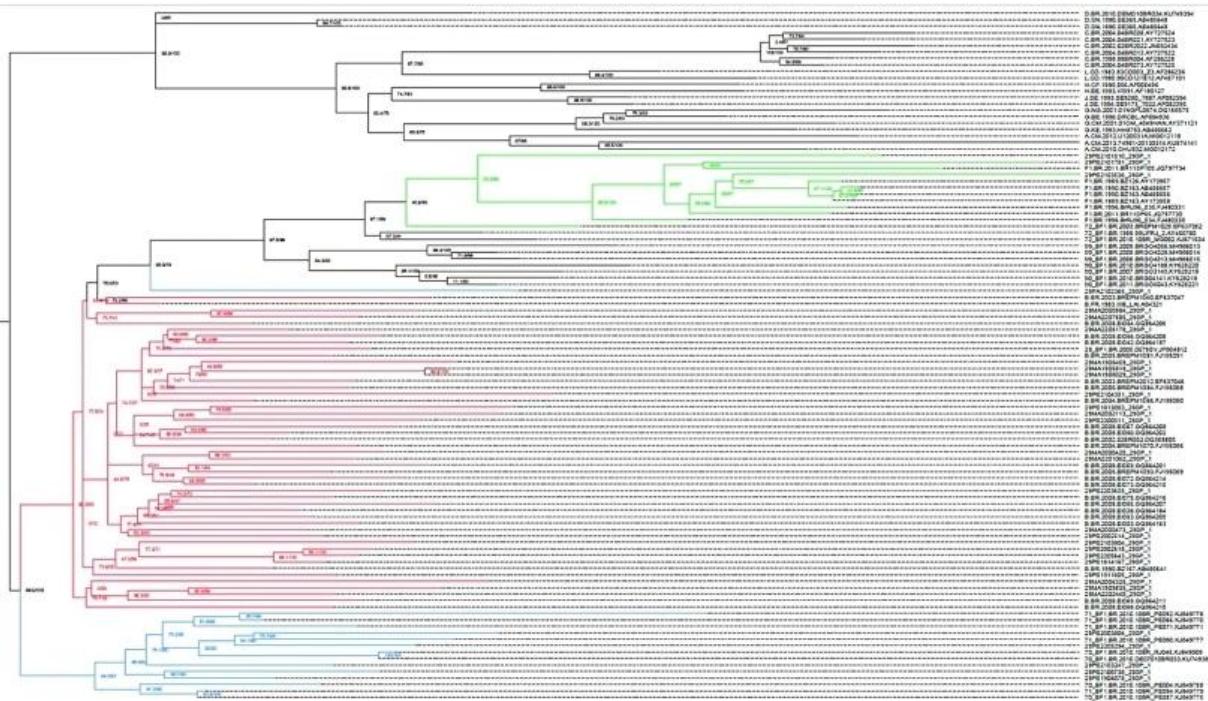
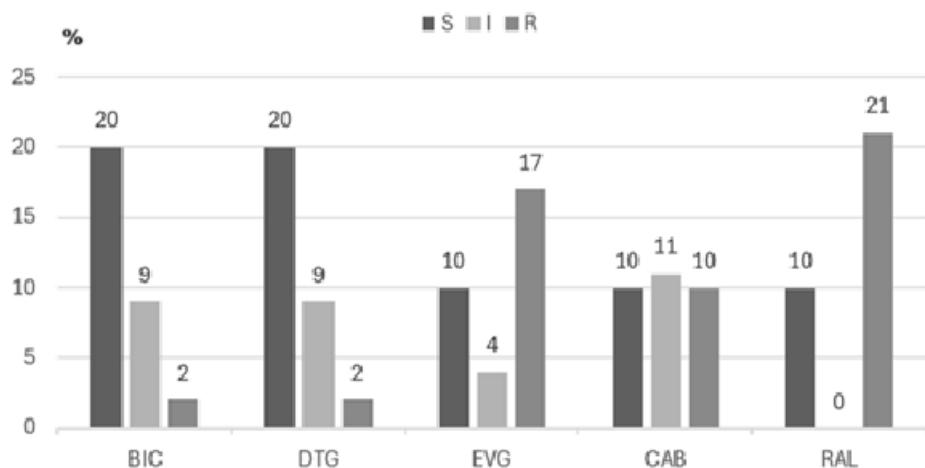


Table 1. Demographic and laboratory characteristics of pediatric patients living with HIV-1 in virologic failure - Northeast Brazil

Characteristics	All patients n (%) 31 (100)	Susceptible n (%) 10 (35.5)	Resistance n (%) 21 (64.5)	p-value
Age (years)				
Median (Interquartile range)	12 (9–16)	11 (9.5–14.5)	13.5 (9–16.5)	0.605
Gender				
Male	18 (58.1)	4 (36.4)	14 (70.0)	0.074
Female	13 (41.9)	7 (63.6)	6 (30.0)	
Province				
Pernambuco	19 (61.3)	9 (81.8)	10 (50.0)	0.086
Maranhão	12 (38.7)	2 (18.2)	10 (50.0)	
CD4 viral count (cells/mm³)				

Median	999 (707– 1432.5)	962 (811–1467)	1,064 (422.2– 1423.2)	0.695
Viral load (copies/mL)				
Median	19,235 (1508.5– 270375)	766 (74.5– 149221.5)	35,950 (6367.8– 352223.5)	0.75
Subtype HIV-1				
B	23 (74.2)	6 (60)	17 (81)	0.79
BF	5 (16.1)	4 (40)	1 (4.7)	
F1	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	
Use of INIs				
Yes	6 (19.4)	1 (9.1)	5 (25.0)	0.29
No	25 (80.6)	10 (90.9)	15 (75.0)	

Figure 02. Incidence of antiretroviral resistance to integrase inhibitors in paediatric patients with virological failure in Northeast Brazil.



Caption: S: Susceptible, I: Intermediate, R: Resistant, BIC: Bictegravir, DTG: Dolutegravir, EVG: Elvitegravir, CAB: Cabotegravir, RAL: Raltegravir

Table 2. HIV-1 sequences with associated demographic, laboratory, viral subtype, and resistance mutation data.

Patient	Sex	Age (years)	Phylogeny	Mutations	Viral load (copies/mL)	CD4 (cells/mm ³)
29MA1905459_29	Male	17	B	G140S; Q148H	7485	1171
29MA2000420_29	Male	16	B	G140S; Q148H	966	3358
29MA2201062_29	Male	17	B	G140S; Q148H	2053	222
29MA2000984_29	Male	19	B	G140S; Q148H	7009	1129
29MA2208178_29	Female	17	B	Q148K	65029	999
29MA2006325_29	Female	7	B	G140S; Q148H	967931	901
29MA1909835_29	Female	8	B	G140S; Q148H	3083093	1414
29MA2002113_29	Male	10	B	N155H	44086	1559
29MA1905819_29	Female	15	B	N155H	27814	975
29MA2207505_29	Female	3	B	SUSCEPTIBLE	5838695	707
29MA2202440_29	Male	13	B	N155H	83644	13
29MA2000473_29	Male	10	B	SUSCEPTIBLE	257057	785
29PE2101781_29	Male	15	F1	N155H	372817	170
29PE2103536_29	Male	10	F1	N155H	1884	1333
29PE2101510_29	Male	12	F1	Y143R	983811	429
29PE1813063_29	Male	17	B	G140S; Q148H; N155H	283693	545

29PA2102365_29	Female	16	B	Y143G	40	859
29PE2003804_29	Female	11	BF	SUSCEPTIBLE	20	1051
29PE2205294_29	Female	15	BF	Y143H	4444	402
29PE2103804_29	Male	9	B	G140S; Q148H	371194	3
29PE2203635_29	Male	9	B	G140S; Q148H	10002	3169
29PE1904078_29	Male	9	BF	SUSCEPTIBLE	109	1301
29PE2100738_29	Female	3	BF	SUSCEPTIBLE	766	1633
29PE2104351_29	Male	8	B	G140S; Q148H	2122	1284
29PE2103247_29	Female	11	BF	SUSCEPTIBLE	1133	865
29PE2200511_29	Female	5	B	N155H	345900	1451
29PE2002618_29	Male	14	B	Y143HR	19235	2635
29PE1814167_29	Female	10	B	SUSCEPTIBLE	241059	962
29PE2205643_29	Male	12	B	SUSCEPTIBLE	20	1661
29PE1911605_29	Male	18	B	SUSCEPTIBLE	265	763
29PE2002514_29	Female	20	B	SUSCEPTIBLE	57384	707

Discussion

The current study aimed to retrospectively analyse the antiretroviral resistance profiles of INSTIs in virologically failing patients under 16 years of age who were followed by Brazil's Unified Health System. Given the scarcity of research on ART resistance in paediatric populations, our study population selection is a key strength. We analysed 31 HIV-1 integrase region sequences from virologically failing children and adolescents in Northeast Brazil for antiretroviral resistance mutations. Six patients (19.4%) received INSTIs before genotypic testing for virological failure. The highest resistance frequency was observed for RAL (n=21; 67.8%), indicating a high-level resistance to at least one INSTI.

The predominant HIV-1 subtype was B (74.2%), which is consistent with phylogenetic data from previous Brazilian studies that identified this as the most common subtype in both the Northeast and other Brazilian regions, except for Southern Brazil^{29,30,31}. Among the non-B subtypes, BF showed the highest incidence (19%), aligning with the findings of a previous study conducted in the Maranhão State, Northeast Brazil. However, 2017 data identified HIV-F as the most common subtype in the Pernambuco State, Northeast Brazil,³² which contrasts with our findings. The predominance of subtype B may reflect its status as the first subtype to be isolated in the Western world, which facilitated its subsequent spread.

BIC and DTG showed the lowest resistance rates, with 64.5% of sequences remaining susceptible. Notably, DTG, included in Brazil's first-line adult ART regimen as per the Ministry of Health guidelines, has recently been formulated as dispersible tablets for HIV treatment and prevention in children aged 2 months to 6 years,³³ significantly improving paediatric treatment feasibility.

Regarding the most prevalent INSTI resistance mutations, in descending order of frequency, we identified G140S, Q148H, N155H, Q148K, Y143H, Y143HR, and Y143R. The high frequency of G140S and Q148H mutations (both n=10; 32.2%) raises significant concerns, as they confer resistance to all INSTIs. Mutations at positions 140, 143, 148, and 155 of the HIV-1 integrase gene induce resistance to multiple INSTIs³³. For instance, N155H (22.6%, n=7/31) conferred

resistance to most INSTIs except DTG. These findings in the paediatric population may suggest consequences associated with prior INSTI exposure, either through the individual's treatment history or potential maternal transmission. Mutations most commonly associated with INSTI resistance (G140S, Q148H, and N155H) were observed in various combinations among patients infected with subtypes B and F1. Considering the population's median age of 12 years, approximately 35% showed DTG resistance (only introduced in Brazil's public health system in 2016), and only 19.4% (n=6/31) had prior INSTI exposure. We hypothesised that INSTI resistance may be emerging rapidly, with treatment adherence likely playing a crucial preventive role³⁴. Mutation distribution analysis revealed that G140S and Q148H frequently co-occurred in patients infected with subtype B virus, whereas N155H appeared in patients infected with subtype B or F1 virus. Patients infected with recombinant BF virus showed INSTI-sensitive profiles, with only one patient exhibiting resistance mutations.

Continuous genotypic monitoring of these patients is essential for therapeutic adjustments to improve clinical outcomes, particularly in paediatric populations. This study highlights the critical need for the surveillance of INSTI resistance mutations, as emerging resistance may compromise treatment efficacy and safety. Systematic resistance monitoring ensures that INSTIs remain a viable therapeutic option, while advancing HIV research to develop more potent treatments and tailored prevention strategies for vulnerable populations. Through these efforts, healthcare systems can implement preventive measures, where early detection of viral resistance may curb the transmission of drug-resistant strains and guide policymakers in optimising antiretroviral selection.

Acknowledgments

We acknowledge the support from the Scientific Initiation Programme of the National Council for Scientific and Technological Development (PIBIC-CNPq) and Professor Fernando Figueira Institute of Integral Medicine (IMIP).

Funding statement

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethics approval statement

This study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Pernambuco, under approval number 5.180.229 (December 20, 2021), in accordance with the guidelines of the National Health Council of Brazil (Resolution 466/12).

Patient consent statement

The ethics committee accepted the exemption from the patient consent statement, as only HIV-1 medical records and genomic data were obtained.

Permission to reproduce material from other sources

Permission to reproduce material from other sources was obtained where necessary. All reproduced content is appropriately cited and used with authorization from the original copyright holders.

Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

None.

References

1. *HIV Drug Resistance Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372(9635):293-299.
3. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med.* 2011;155(4):209-216.
4. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLOS One.* 2013;8(12):e81355.
5. HIV Drug Resistance Strategy, 2021 Update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/343175>. Accessed April 21 2025).
6. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, Avedissian SN, Fletcher CV. HIV-1 integrase inhibitors: A comparative review of efficacy and safety. *Drugs.* 2020;80(16):1649-1676.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) [Internet]. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Accessed April 21 2025.
8. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
9. Brasil N, Técnica N. CGAHV/.DATHI/SVSA/MS; 2024-. Brasília: Ministério da Saúde;2024. <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-89-2024-cgahv-dathi-svsa-ms/view>. Accessed April 21 2025
10. Diaz RS, Hunter JR, Camargo M, et al. Dolutegravir-associated resistance mutations after first-line treatment failure in Brazil. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):347.
11. Tao K, Rhee S-Y, Chu C, et al. Treatment emergent dolutegravir resistance mutations in individuals naïve to HIV-1 integrase inhibitors: A rapid scoping review. *Viruses.* 2023;15(9):1932.

12. Scutari R, Alteri C, Vicenti I, et al. Evaluation of HIV-1 integrase resistance emergence and evolution in patients treated with integrase inhibitors. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;20:163-169.
13. Marcellin AG, Grude M, Charpentier C, et al. Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naïve and -experienced patients. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1368-1375.
14. Ambrosioni J, Mosquera M, Miró JM. Resistance testing for integrase strand transfer inhibitors in naïve, human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2019;68(11):1976-1977.
15. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period; 2022-30 [Internet]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240053779>. Accessed April 21 2025.
16. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>. Acesso abril 21 2023.
17. Tzou PL, Rhee SY, Descamps D, et al. Integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-resistance mutations for the surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance. *J Antimicrob Chemother.* January 2020;75(1):170-182.
18. Rhee SY, Kassaye SG, Barrow G, Sundaramurthi JC, Jordan MR, Shafer RW. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(9):e25611.
19. Ventosa-Cubillo J, Pinzón R, González-Alba JM, Estripeaut D, Navarro ML, Holguín Á. Drug resistance in children and adolescents with HIV in Panama. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(2):423-435.
20. Andrade SD, Sabidó M, Monteiro WM, Benzaken AS, Tanuri A. Drug resistance in antiretroviral-naïve children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1774-1783.
21. Yeganeh N, Kerin T, Ank B, et al. Human immunodeficiency virus antiretroviral resistance and transmission in mother-infant pairs enrolled in a large perinatal study. *Clin Infect Dis.* 2018;66(11):1770-1777.

22. Torres MKS, Avelino MES, Irias SF, et al. Low prevalence of HIV-1 integrase resistance among antiretroviral-naive patients newly diagnosed with HIV-1 from Belém, Pará, amazon region of brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(2):97-98.
23. Mantovani NP, Azevedo RG, Rabelato JT, Sanabani S, Diaz RS, Komninaakis SV. Analysis of transmitted resistance to raltegravir and selective pressure among HIV-1-infected patients on a failing HAART in Sao Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2122-2125.
24. Passaes CB, Guimarães ML, Fernandez SLC, et al. Lack of primary mutations associated with integrase inhibitors among hiv-1 subtypes b, c, and f circulating in brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(1):7-12.
25. Struck D, Lawyer G, Ternes AM, Schmit JC, Bercoff DP. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(18):e144-e144.
26. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics*. 2014 November 15;30(22):3276-3278.
27. Hall TA; 1999. BioEdit: A user-friendly biological sequence alignment Editor and Analysis Program. for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symp S*, 41:95-98.
28. Tamura K, Stecher G, Mega KS. Molecular Evolutionary Genetics Analysis. version 11. *Mol Biol Evol*; 2021 June 25, 38(7):3022-3027.
29. Nguyen LT, Schmidt HA, von Haeseler A, Minh BQ. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol Biol Evol*. 2015 January;32(1):268-274.
30. Gräf T, Bello G, Andrade P, et al. HIV-1 molecular diversity in Brazil unveiled by 10 years of sampling by the national genotyping network. *Sci Rep*. 2021;11(1):15842.
31. Leal É, Arrais CR, Barreiros M, et al. Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. *PLOS One*. 2020;15(3):e0230878.
32. Lima K, Leal É, Cavalcanti AMS, et al. Increase in human immunodeficiency virus 1 diversity and detection of various subtypes and recombinants in north-eastern Brazil. *J Med Microbiol*. 2017;66(4):526-535.

33. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso abril 21 2023. Accessed January 15 2025.
34. Nunes CC, Sita A, Mallmann L, et al. HIV-1 genetic diversity and transmitted drug resistance to integrase strand transfer inhibitors among recently diagnosed adults in Porto Alegre, South Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2022 November 28;77(12):3510-3514.

