



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

JOÃO LUCAS DE BRITO FREITAS
MIGUEL DE MACEDO ARAÚJO
WENDLER FILLIPE ROCHA ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESISTÊNCIA AOS
ANTIRRETROVIRAIS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS
COM A INFECÇÃO PELO HIV-1 E FALHA VIROLÓGICA, NO ESTADO DO
MARANHÃO, BRASIL**

Recife

2024

JOÃO LUCAS DE BRITO FREITAS
MIGUEL DE MACEDO ARAÚJO
WENDLER FILLIPE ROCHA ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESISTÊNCIA AOS
ANTIRRETROVIRAIS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS
COM A INFECÇÃO PELO HIV-1 E FALHA VIROLÓGICA, NO ESTADO DO
MARANHÃO, BRASIL**

Artigo científico submetido ao XV Congresso Estudantil da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS, como finalização do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica PIBIC no ano de 2023/2024 e como requisito parcial à apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso.

Linha de Pesquisa: Avaliação das intervenções em saúde.

Orientador: Prof. Kleodoaldo Oliveira de Lima

Recife

2024

JOÃO LUCAS DE BRITO FREITAS
MIGUEL DE MACEDO ARAÚJO
WENDLER FILLIPE ROCHA ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESISTÊNCIA AOS
ANTIRRETROVIRAIS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS
COM A INFECÇÃO PELO HIV-1 E FALHA VIROLÓGICA, NO ESTADO DO
MARANHÃO, BRASIL**

Artigo científico submetido ao XV Congresso Estudantil da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS, como finalização do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC no ano de 2023/2024 e como requisito parcial à apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso.

Data de aprovação: ____/____/____.

Orientador
(Título)

Avaliador 1
(Título)

Avaliador 2
(Título)

Avaliador 3
(Título)

Orientador:

Kleodoaldo Oliveira de Lima

Coordenador dos 1º e 2º períodos (primeira entrada) do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

<https://orcid.org/0000-0003-2505-7516>

Estudantes autores:

João Lucas de Brito Freitas

Acadêmico do 7º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

<https://orcid.org/0009-0002-6748-2385>

Miguel de Macedo Araújo

Acadêmico do 7º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

<https://orcid.org/0009-0008-2200-851X>

Wendler Fillipe Rocha Almeida

Acadêmico do 7º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

<https://orcid.org/0009-0003-4520-2511>

RESUMO

Introdução: O enfrentamento à epidemia de HIV no Brasil foi revolucionado pelo desenvolvimento e aprimoramento da Terapia Antirretroviral (TARV), que atualmente possui esquemas adaptados para evitar, inclusive, a transmissão vertical do vírus. No entanto, o surgimento das mutações de resistência do HIV-1 configurou um novo obstáculo para o sucesso da TARV no país. No Maranhão, bem como em outros estados do Nordeste, crianças e adolescentes em falha virológica apresentam alta frequência de mutações de resistência aos fármacos da TARV. Esse cenário, somado à defasagem de estudos que trazem dados clínicos e perfis de resistência do HIV-1 em crianças e adolescentes, interfere na vigilância epidemiológica da epidemia. **Objetivos:** Avaliar características clínicas de crianças e adolescentes em falha virológica no estado do Maranhão, os subtipos de HIV-1 presentes e suas características de resistência antirretroviral. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal analítico, o qual incluiu registros médicos do Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA) e Secretaria de Atendimento Especializado em Saúde do Maranhão (SAES-MA) de 118 crianças e adolescentes vivendo com HIV-1, em que houve falha virológica em tratamento antirretroviral. Os dados coletados correspondem ao período de 2008 a 2023. **Resultados:** A mediana da idade dos indivíduos foi 4 anos, com 55,08% sendo do sexo masculino. 79,66% dos indivíduos eram do subtipo B, 9,32% do recombinante BF, 7,63% do F e 3,39% do C. 41,52% dos indivíduos tinham resistência antirretroviral aos ITRNN, 31,35% aos ITRN e 0% aos IP. **Conclusões:** As mutações de resistência fornecem risco de falha virológica em indivíduos em uso de TARV, e têm sido registradas com alta frequência no estado do Maranhão. Portanto, a realização de estudos sobre mutações de resistência antirretroviral é uma contribuição fundamental para o manejo da epidemia de HIV-1 no Brasil.

Palavras-chave: HIV-1; terapia antirretroviral; transmissão vertical; farmacoresistência viral.

ABSTRACT

Introduction: The fight against the HIV epidemic in Brazil was transformed by the development and improvement of Antiretroviral Therapy (ART), which currently includes regimens adapted to even prevent vertical transmission of the virus. However, the emergence of HIV-1 drug resistance mutations has set a new challenge to the success of ART in the country. In Maranhão, as well as in other Northeastern states, children and adolescents with virologic failure show a high frequency of HIV-1 drug resistance mutations. This scenario, combined with a lack of studies providing clinical data and HIV-1 resistance profiles in children and adolescents, disturbs the epidemiological surveillance of the epidemic. **Objectives:** To evaluate the clinical characteristics of children and adolescents with virologic failure in the state of Maranhão, the present HIV-1 subtypes, and their antiretroviral resistance profiles. **Methods:** This is a cross-sectional analytical study, which included medical records from the Central Public Health Laboratory of Maranhão (LACEN-MA) and the Specialized Health Care Department of Maranhão (SAES-MA) of 118 children and adolescents living with HIV-1, who experienced virologic failure in antiretroviral treatment. The data collected corresponds to the period from 2008 to 2023. **Results:** The median age of the individuals was 4 years, with 55.08% being male. 79.66% of the individuals had subtype B, 9.32% recombinant BF, 7.63% subtype F, and 3.39% subtype C. 41.52% of the individuals had antiretroviral resistance to NNRTIs, 31.35% to NRTIs, and 0% to PIs. **Conclusions:** HIV-1 drug resistance mutations set a risk of virologic failure in individuals on ART and have been reported at high frequency in the state of Maranhão. Therefore, conducting studies on drug resistance mutations is a fundamental contribution to managing the HIV-1 epidemic in Brazil.

Key-words: HIV-1; antiretroviral therapy; mother-to-child transmission; antiviral drug resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AZT	Zidovudina
DOR	Doravirina
DRV/r	Darunavir/ritonavir
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
FPV/r	Fosamprenavir/ritonavir
FTC	Emtricitabina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDV/r	Indinavir/ritonavir
II	Inibidores da Integrase
IP	Inibidores da Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NVP	Nevirapina
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
RNA	Ácido Ribonucleico
RPV	Rilpivirina
SQV/r	Saquinavir/ritonavir
TARV	Terapia Antirretroviral
TCD4+	Grupamento de Diferenciação 4 de linfócitos T
TDF	Tenofovir
TPV/r	Tipranavir/ritonavir

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 MÉTODOS.....	9
2.1 Desenho, local e período do estudo	9
2.2 População/amostra	9
2.3 Critérios de seleção dos participantes	9
2.3.1 Critérios de inclusão	9
2.3.2 Critérios de exclusão	9
2.4 Variáveis de análise.....	10
2.4.1 Variável dependente	10
2.4.2 Variáveis independentes	10
2.5 Processamento e análise de dados	10
2.5.1 Determinação do subtipo do HIV-1.....	10
2.5.2 Análise da resistência antirretroviral	11
2.6 Aspectos éticos	11
3 RESULTADOS.....	12
3.1 Caracterização genética do HIV-1.....	12
3.2 Resistência antirretroviral.....	12
4 DISCUSSÃO.....	15
5 CONCLUSÃO	17
6 REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

Em 1982, foram confirmados os primeiros casos, no Brasil, da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS),¹ cujo agente etiológico é o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o qual divide-se em dois tipos: HIV-1, mais prevalente no mundo, e o HIV-2, representado por poucos casos na África Ocidental. Os medicamentos antirretrovirais (ARV), capazes de suprimir a carga viral do HIV, ofereceram um melhor prognóstico para os indivíduos infectados.² No entanto, atualmente, existe uma preocupação mundial em relação às variantes do HIV resistentes aos ARV.^{2,3} As mutações de resistência têm impacto epidemiológico importante, inclusive na faixa etária pediátrica, pois estão associadas a aumentos nas taxas de transmissão vertical (TV)^{2,4}

O HIV é um vírus RNA, que possui afinidade por células do sistema imunológico, como os macrófagos e linfócitos TCD4+.⁵ Sua principal forma de transmissão é por via sexual, entretanto, a TV também é relevante, e pode ocorrer via placentária, canal de parto e aleitamento materno, sendo a forma de contágio mais prevalente em pacientes menores de 15 anos.⁶ Com o avanço dos métodos preventivos para o HIV-1, existem manejos clínicos para se evitar esse tipo de transmissão. Nesse sentido, deve-se orientar, especialmente, mulheres em idade reprodutiva, salientando a importância da detecção precoce do HIV e do início da terapia antirretroviral (TARV), para evitar a TV.⁷

A TARV alcançou 29,8 milhões de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no mundo em 2022⁸, tendo eficácia associada à redução da mortalidade, menor taxa de transmissão, inclusive a vertical, melhor qualidade de vida dos indivíduos infectados, além da instituição de novos métodos de prevenção, como as profilaxias pré e pós-exposição.^{3,7} Apesar disso, o HIV-1 é um vírus mutagênico, e as mutações de resistência comprometem o sucesso da TARV^{9,-12} logo, o monitoramento da carga viral e o conhecimento de preditores de falha terapêutica são cruciais para detectar potenciais resistências à TARV e orientar esquemas terapêuticos de resgate^{13,14}. Por outro lado, se o vírus com mutações primárias de resistência antirretroviral for transmitido verticalmente, pode haver repercussões na efetividade terapêutica e de saúde para o recém-nascido, visto a sua imaturidade imunológica e menor quantidade de opções terapêuticas.¹⁵⁻¹⁷

No Brasil, avanços na saúde pública e na cobertura da TARV para gestantes permitiram a redução nas taxas de TV do HIV.^{7,18} No entanto, segundo atualizações do boletim

epidemiológico da Aids, do Ministério da Saúde do Brasil, foi detectada elevação casos totais de HIV/Aids entre 2020 e 2022. Esse crescimento é ainda mais expressivo nas regiões Norte e Nordeste, onde há menor acessibilidade aos serviços de saúde. Esse é o caso do Maranhão, Estado que detém o menor IDH do país, onde os casos de indivíduos menores de 5 anos aumentaram entre 2020 e 2022 no mesmo período.¹⁹ Ademais, nota-se que, especialmente na região Nordeste, há poucos dados acerca de aspectos clínicos e presença de mutações de resistência do HIV-1 em crianças vivendo com HIV. Em um estudo recente, foi detectada uma frequência de 47% de mutações de resistência em sequências pol do HIV-1 em crianças e adolescentes no Nordeste em tratamento antirretroviral.²⁰ Desse modo, este trabalho tem o objetivo de avaliar as características clínicas e de resistência antirretroviral do HIV-1 crianças e adolescentes atendidas em Serviços Ambulatoriais Especializados do estado do Maranhão, no período de 2020 a 2023.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho, local e período do estudo

Consiste em um estudo de caráter transversal, analítico, que faz parte do projeto âncora intitulado “Diversidade genética, resistência antirretroviral e características clínicas do HIV-1 de pares mães-filhos infectados, nos estados do Maranhão e Pernambuco”. Trata-se de uma pesquisa de pessoas vivendo com o HIV-1 em tratamento com ARV que sofreram falha virológica, acompanhadas pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro, no Maranhão, Brasil. A coleta de dados foi realizada no Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA), e pela Secretaria de Atendimento Especializado em Saúde do Maranhão (SAES-MA). Os dados coletados correspondiam aos pacientes atendidos de 2008 a 2023.

2.2 População/amostra

Crianças e adolescentes menores de 18 anos vivendo com o HIV-1, em que houve transmissão vertical, em tratamento com ARV, que sofreram falha virológica, atendidos na SAES-MA. Foram avaliados os registros médicos de 118 pacientes no LACEN-MA, sendo 96 procedentes da cidade de São Luís e 22 de Imperatriz, bem como seus dados genômicos virais, da região *pol* do HIV-1, através de colaboração com o Ministério da Saúde do Brasil.

2.3 Critérios de seleção dos participantes

2.3.1 Critérios de inclusão

- Crianças ou adolescentes, menores de 18 anos, em que houve transmissão vertical do HIV-1, e com disponibilidade de resultados de exames de genotipagem do HIV-1.

2.3.2 Critérios de exclusão

Os pacientes que durante a análise dos arquivos médicos, não houve a possibilidade de obtenção das informações para avaliação das variáveis pesquisadas, por dados incompletos ou ilegíveis.

2.4 Variáveis de análise

2.4.1 Variável dependente

Perfil de resistência antirretroviral em crianças/adolescentes vivendo com HIV no estado do Maranhão.

2.4.2 Variáveis independentes

São as variáveis sociodemográficas e clínicas, compostas pelas seguintes informações: idade, sexo, cidade de origem, tempo de uso da TARV, tipo de TARV dispensada, números de células TCD4+ (células/mm³) no momento do diagnóstico da infecção, carga viral (cópias/ml) no momento do diagnóstico da infecção, subtipo viral e tipos de mutação de resistência do HIV-1.

2.5 Processamento e análise de dados

Após a coleta dos dados, as variáveis foram tabuladas no Microsoft Excel e, posteriormente, analisadas no programa IBM *Statistical Package for Social Sciences* 20.0 (SPSS), com nível de confiança de 95%. Será utilizada estatística descritiva para detalhamento de frequências relativas e absolutas e estatística inferencial por meio do teste Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher, para verificação de possíveis associações entre as variáveis.

2.5.1 Determinação do subtipo do HIV-1

Sequências de referências foram obtidas através do HIV *sequence database* do Los Alamos National Laboratory. Os alinhamentos, compostos pelas sequências do estudo e as sequências de referência obtidas nos bancos de dados supracitados, serão realizados pelo programa AliView²¹, seguido de edição manual pelo BioEdit software²². Inicialmente, realizou-se a subtipagem das sequências avaliadas do HIV-1 através do REGA HIV-1 Subtyping Tool – Version 3.0 (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>) e COMET HIV-1 (<https://comet.lih.lu/>). O refinamento das análises de subtipo viral foram realizadas por inferências, a partir do método de máxima verossimilhança *Maximum-likelihood* (ML) implementados no MEGA 11²³. O suporte estatístico da topologia das árvores foram

avaliados por 1000 replicatas (bootstrap). As árvores filogenéticas geradas puderam ser visualizadas no Figtree versão 1.4.3. Avaliou-se as possíveis sequências recombinantes do HIV-1 pelo Simplot software²⁴.

2.5.2 Análise da resistência antirretroviral

A detecção das mutações de resistência à TARV foi determinada pela submissão das sequências do estudo à plataforma *on line* HIV Drug Resistance Database – Stanford University (<http://hivdb.stanford.edu>), empregando a lista das principais mutações de resistência à TARV (Major HIV-1 Drug Resistance Mutations) padronizada pelo Stanford HIV Database e associando características clínicas, epidemiológicas e de resistência antirretroviral. Valores serão considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$ (5%).

2.6 Aspectos éticos

A fim de respeitar os preceitos bioéticos, o presente estudo obedecerá aos termos da Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. Os dados que serão utilizados já foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA (CEP-AGEUFMA). Número do Parecer: 5.180.229 (Anexo 1).

3 RESULTADOS

3.1 Caracterização genética do HIV-1

Cento e dezoito sequências, correspondentes à região pol do HIV-1, tiveram a filogenia analisada para a caracterização dos subtipos e recombinantes. O subtipo predominante foi o HIV-1 B (n = 94, 79,66%), seguido de BF (n = 11, 9,32%), F (n = 09, 7,63%) e C (n = 04, 3,39%). 55,08% dos indivíduos eram do sexo masculino (n = 65), enquanto o sexo feminino compunha 44,12% (n = 52). O sexo não pôde ser identificado em 0,84% (n = 1). (Tabela 1).

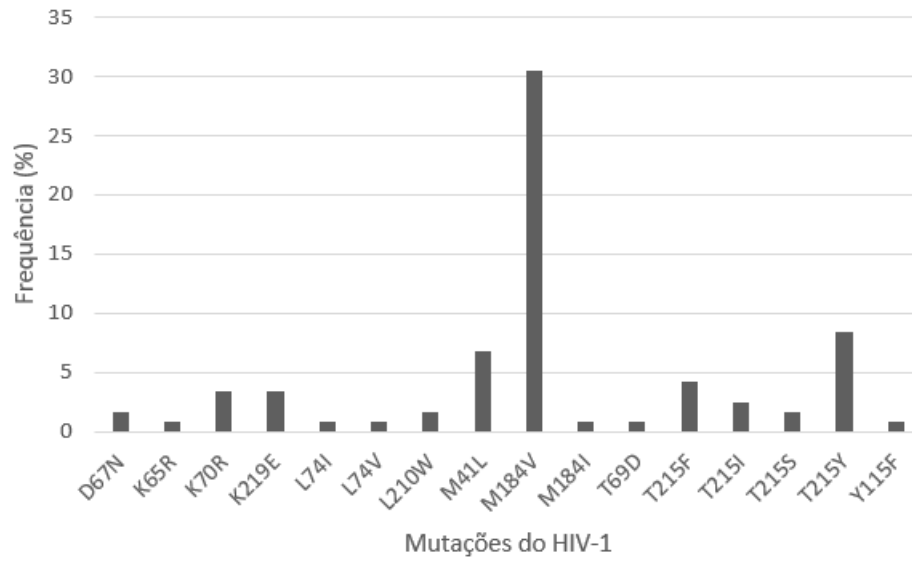
Tabela 1. Características demográficas e laboratoriais da população estudada.

Variável	n (%) ou mediana (IQR)				
	Total	B	F1	BF	C
Idade (anos)	4 (0-18)	4 (0-18)	3 (1-12)	5 (1-13)	2 (0-5)
Sexo masculino, n (%)	65 (55,08)	51 (54,25)	6 (66,66)	4 (36,36)	4 (100)
Carga viral (cópias/mL)	62825 (0-10000000)	62933 (0-10000000)	183717 (40-4906259)	22638 (0-8816031)	2688046 (36753-6190071)
Carga viral baseline (cópias/mL)	56225 (0-10000000)	63631 (0-10000000)	47300 (8228-6357688)	22638 (0-8816031)	2688046 (36753-6190071)
CD4 (células/mm ³)	883 (4-4284)	803,5 (4-4284)	1169 (607-4547)	992 (123-2884)	1225 (765-3874)
CD4 nadir (células/mm ³)	790,5 (4-3178)	671,5 (4-3178)	1021 (607-2446)	844 (123-2884)	1113,5 (466-3333)

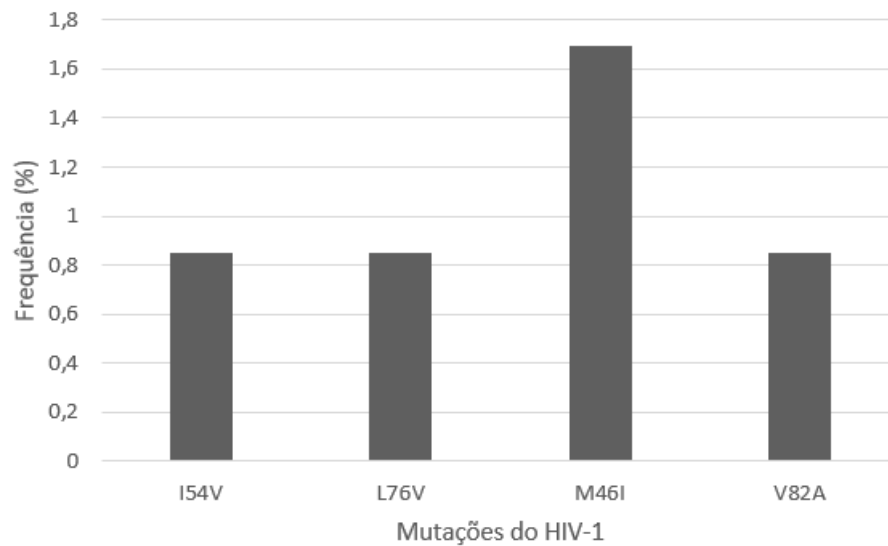
Fonte: elaborado pelos autores

3.2 Resistência antirretroviral

As análises de resistência antirretroviral foram realizadas para ITRN, ITRNN e IP. A resistência aos fármacos inibidores de integrase (II) não foram avaliados nesse estudo. A prevalência de resistência aos ITRN (37/118, 31,35%) foi significativamente inferior à dos ITRNN (49/118, 41,52%), enquanto não foi identificada resistência antirretroviral aos IP nessa população. As mutações de resistência ao HIV-1 mais comuns foram M184V, T215Y e M41L para os ITRN; K103N, G190A e Y181C para os ITRNN; e as únicas mutações de resistência aos IP encontradas foram M46I, I54V, L76V e V82A (Gráficos 1-3). Entre os ITRN, Tenofovir foi o fármaco com menor resistência (n = 2, 1,69%), enquanto Lamivudina e Emtricitabina apresentaram maior taxa de resistência (n = 36, 30,5% ambos). Em meio aos ITRNN, Etravirina teve menor resistência (n = 3, 2,54%) e Nevirapina (n = 48, 40,67%) e Efavirenz (n = 39, 33%) tiveram as maiores resistências (Gráfico 4).

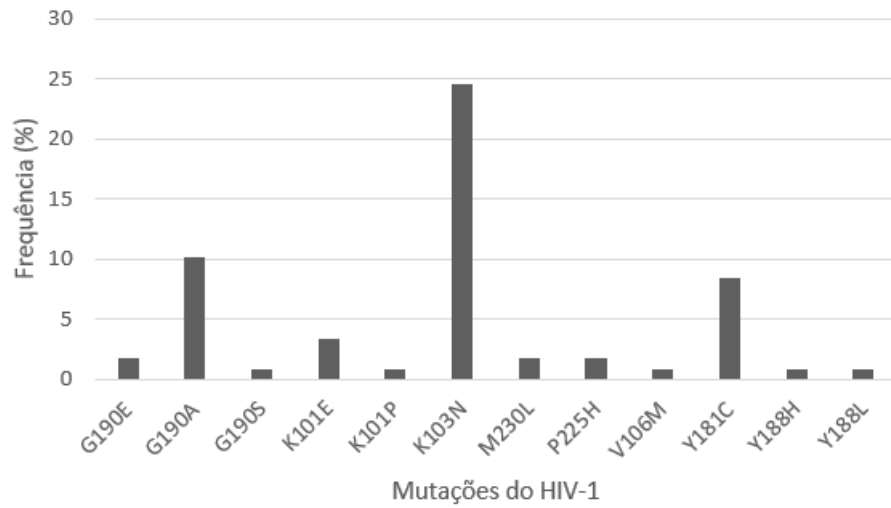
Gráfico 1. Frequência das mutações de resistência aos ITRN

Fonte: elaborado pelos autores

Gráfico 2. Frequência das mutações de resistência aos IP

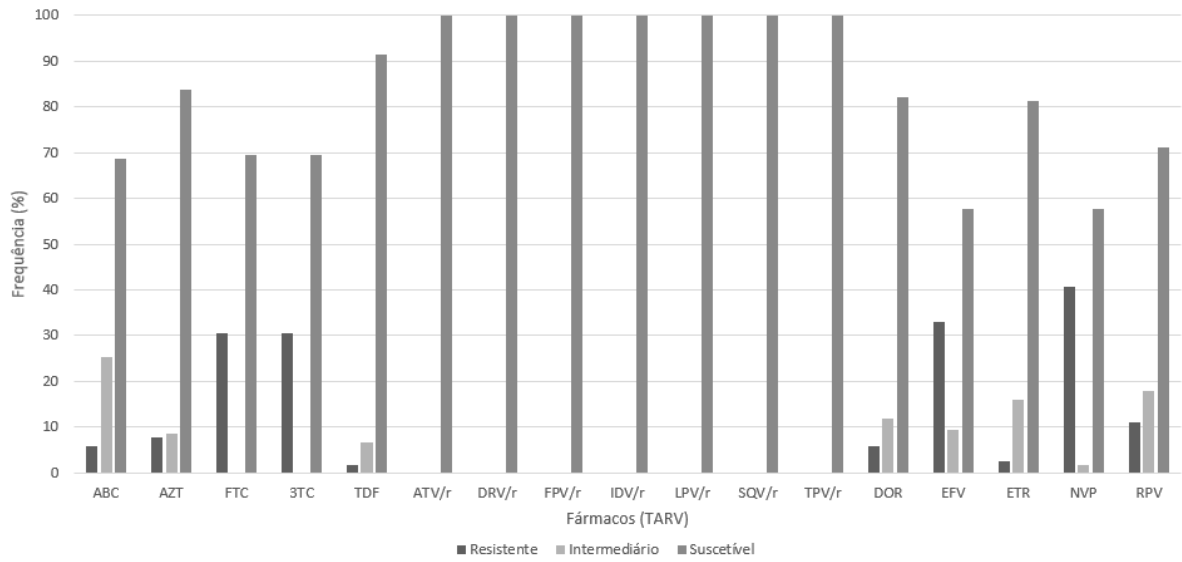
Fonte: elaborado pelos autores

Gráfico 3. Frequência das mutações de resistência aos ITRNN



Fonte: Elaborado pelos autores

Gráfico 4. Suscetibilidade aos fármacos da TARV em São Luís e Imperatriz (MA)



Fonte: Elaborado pelos autores

4 DISCUSSÃO

Com relação à fenotipagem, foi detectada alta frequência (79,66%) do subtipo B do HIV-1, enquanto os subtipos não-B encontrados (BF, F e C) apresentaram menor prevalência, destacando-se o recombinante BF (9,32%). Esses dados corroboram com resultados de um estudo prévio realizado no Maranhão, em que predomina o subtipo B (84,7%)²⁵. No presente estudo, a prevalência de subtipos não-B, somados, foi baixa (20,24%), enquanto outros estudos mostram diferentes padrões de frequência em diferentes estados do Nordeste, como Pernambuco, por exemplo, que possui alta frequência do subtipo F (31,7%)²⁶, e a Bahia, que possui frequência relativamente alta do recombinante BF (18,6%)²⁷.

Além disso, foi identificada resistência antirretroviral apenas aos fármacos ITRN e ITRNN, não havendo resistência aos IP na população estudada. Os fármacos II não foram avaliados nesse estudo. Os ITRNN apresentaram maior taxa de resistência (41,52%), seguidos dos ITRN (31,35%), resultado semelhante ao que foi observado em outro estudo realizado no Maranhão²⁴. Nesse mesmo estudo, a mutação mais comum para ITRN foi a M184V (29,5%), para ITRNN foi K103N (25%) e para IP, I54V e V82A (2,3% cada). Esses dados convergem com os encontrados no presente estudo, visto que a mutação mais observada entre os ITRN foi a M184V (30,5%), entre os ITRNN, a K103N (24,57%) e entre os IP, mesmo não havendo indivíduos resistentes, foram identificadas as mutações M46I, I54V, L76V e V82A, sendo M46I ligeiramente mais frequente (1,69%).

No que se refere aos fármacos da TARV, o Tenofovir teve a menor taxa de resistência (1,69%) entre os ITRN, e a Lamivudina e Emtricitabina tiveram a maior resistência (30,5%). Entre os ITRNN, Etravirina teve a menor resistência, enquanto Nevirapina e Efavirenz tiveram maior resistência, como já foi observado em outros estudos na população pediátrica²⁸. Por conseguinte, o uso de ITRNN em esquemas de manejo deve ser reservado a esquemas alternativos e com genotipagem que comprove suscetibilidade à classe. A ausência de resistência à classe dos IP demonstra sua aplicabilidade como terapia de resgate (LPV/r) em pacientes em falha virológica com resistência aos ITRN e ITRNN, devido a sua elevada barreira genética, que dificulta o desenvolvimento de resistência²⁹.

O presente estudo teve como limitações a ausência de dados clínicos e laboratoriais prospectivos elucidativos a respeito de óbitos, coinfeções e adesão das crianças e adolescentes

à TARV. Todas as sequências do subtipo C do HIV-1 não apresentavam mutações de resistência, sendo, portanto, suscetíveis a todos os medicamentos da TARV, enquanto os outros subtipos não apresentaram diferenças de frequência das mutações de resistência antirretroviral significativas entre si. No entanto, o pequeno número de sequências com subtipos não-B foi uma limitação para essa análise.

Há poucos estudos sobre a prevalência das mutações de resistência antirretroviral em crianças e adolescentes no Maranhão, estado que detém o menor IDH do Brasil. Dessa forma, os dados apresentados demonstram a importância de monitorar o cenário epidemiológico, características genéticas e variações regionais do HIV-1, a fim de garantir a implementação de medidas terapêuticas e profiláticas de saúde pública a nível nacional, para o controle efetivo da epidemia.

5 CONCLUSÃO

As mutações de resistência antirretroviral do HIV-1 em crianças e adolescentes fornecem risco de falha virológica durante a TARV e, conseqüentemente, desafiam o sucesso da terapia. Essas mutações têm sido registradas com alta frequência no estado do Maranhão. A análise da suscetibilidade aos medicamentos da TARV é uma importante ferramenta de controle do vírus, oferecendo uma alternativa de terapia de resgate. A determinação da frequência dos subtipos virais e os estudos filogenéticos também possuem importância para a vigilância epidemiológica. Portanto, a realização de estudos sobre mutações de resistência antirretroviral é uma contribuição fundamental para o manejo da epidemia de HIV-1 no Brasil.

6 REFERÊNCIAS

1. Pinto AC, Pinheiro PN, Vieira NF, Alves MD. Compreensão da pandemia da AIDS nos últimos 25 anos. BJSTD [Internet]. 2007. 19.1 45-50 p.
2. De Oliveira EH, Holanda EC, Verde RM, De Andrade SM. Resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos pelo HIV-1: uma revisão integrativa. Res., Soc. Dev [Internet]. 2022. 11.5. e40511527114-e40511527114.
3. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília, DF: Ministério da Saúde (BR); c2022. 80 p.
4. Almeida FJ, Berezin EM, Rodrigues R, Sáfadi MA, Arnoni MV, Oliveira C, et al. Diversidade e prevalência das mutações de resistência genotípica aos antirretrovirais entre crianças infectadas pelo HIV-1. J Pediatr [Internet]. 2009. 85.104-109 p.
5. Munro JB, Mothes W. Structure and dynamics of the native HIV-1. Env Trimer. J Virol [Internet]. 2015. 89 (11), 5752-5755 p.
6. Abrams EJ, Myer L. Can We Achieve an AIDS-Free Generation? Perspectives on the Global Campaign to Eliminate New Pediatric HIV Infections. JAIDS [Internet]. 2013. 63, S208-S212 p.
7. Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Boletim epidemiológico HIV/AIDS. Brasília, DF: Ministério da Saúde (BR); c2022.
8. UNAIDS: relatório informativo – dia mundial contra a Aids. [Internet]. Nova Iorque, NY: UNAIDS; c2022.
9. Henerico S, Mikasi SG, Kalluvya SE, Brauner JM, Abdul S, Lyimo E, et al. Prevalence and patterns of HIV drug resistance in patients with suspected virological failure in North-Western Tanzania. J Antimicrob Chemotherapy [Internet]. 2022. (2). 483-491.
10. Makwaga O, Mulama DH, Muoma J, Mwau M. Correlation of HIV-1 drug resistant mutations and virologic failure. Pan Afr Med J [Internet]. 2021.39:180.
11. Rugemalila J, Kamori D, Maokola W, Mizinduko M, Barabona G, Masoud S, et al. Acquired HIV drug resistance among children and adults receiving antiretroviral therapy in Tanzania: a national representative survey protocol. BMJ Open 2021 [Internet]. 11(12): e054021.
12. Zaki EA, El-Daly MM, Abdulhaq A, Al-Subhi TL, Hassan AM, El-Kafrawy SA, et al. Genotyping and antiretroviral drug resistance of human immunodeficiency Virus-1 in Jazan, Saudi Arabia. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2020. 99(49):e23274.
13. Agegnehu CD, Merid MW, Yenit MK. Incidence and predictors of virological failure among adult HIV patients on first-line antiretroviral therapy in Amhara regional referral

- hospitals; Ethiopia: a retrospective follow-up study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020. 20 (1): 460.
14. Alene M, Awoke, T, Yenit MK, Tsegaye AT. Incidence and predictors of second-line antiretroviral treatment failure among adults living with HIV in Amhara region: a multi-centered retrospective follow-up study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 9(1): 599.
 15. Asgedom SW, Maru M, Berihun B, Gidey K, Niriayo YL, Atey TM. Immunologic and Clinical Failure of Antiretroviral Therapy in People Living with Human Immunodeficiency Virus within Two Years of Treatment. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020. 3: 5474103.
 16. Rosa RR, De Albuquerque M, Teles-Filho RV, Abe G de M, Marques SM, Da Costa PS. Análise da taxa de transmissão vertical do HIV e fatores de risco materno-fetais em crianças expostas nascidas em centro de referência do estado de Goiás. *Rev. Med. (São Paulo)* [Internet]. 2021;100(5):449-54.
 17. Ahmed M, Merga H, Jarson H. Predictors of virological treatment failure among adult HIV patients on first-line antiretroviral therapy in Woldia and Dessie hospitals, Northeast Ethiopia: a case-control study. *BMC Infect Dis*. [Internet]. 2019 7(3): 305.
 18. Dubiela A. Revisão da implementação do rastreamento ao HIV/AIDS em gestantes na Atenção Primária do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. [undergraduate thesis]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2022. 54 p.
 19. Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde (BR). c2022.
 20. Arrais CR, Lima K, Barreiros M, Rodrigues JK, Sousa NP, Costa DD, et. al. HIV-1 subtypes and drug resistance in children during antiretroviral therapy in Brazil. *J Med Virol* [Internet]. 2021. 93(8):4908-4914.
 21. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinform* [Internet]. 2014. 30(22):3276-8.
 22. Hall T. BioEdit: An Important Software for Molecular Biology. *GERF bull. biosci* [Internet]. 2011 2(1): 60-61.
 23. Tamura K, Stecher G, Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Analysis version 11. *Mol. Biol. Evol.* [Internet]. 2021. 38:3022-3027
 24. 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* [Internet]. 1999. 73(1):152-60
 25. Leal É, Arrais CR, Barreiros M, Farias Rodrigues JK, Silva Sousa NP, Duarte Costa D, et. al. Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2020 15(3).
 26. Lima K, Leal É, Cavalcanti AMS, Salustiano DM, de Medeiros LB, da Silva SP, 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.

27. Amaral AG, Oliveira IB, Carneiro DC, Alcântara LC, Monteiro-Cunha JP. An overview of the molecular and epidemiological features of HIV-1 infection in two major cities of Bahia state, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017 Jun;112(6):411-418.
28. Ferreira AA, Pinho RE, Albuquerque R, Morelli T, Brizolara R, Kolling AF, et. al. Surveillance of transmitted HIV drug resistance among treatment-naïve children under 18 months in Brazil (2009 to 2018). *J Int AIDS Soc*. 2020;23(S4):120.
29. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes Módulo 2: Diagnóstico, manejo e tratamento de crianças e adolescentes vivendo com HIV. Brasília, DF: Ministério da Saúde (BR); 2023. 26 p.