

1 **ARTIGO ORIGINAL**

2
3
4 **Resistência aos Inibidores de Integrase no Contexto do Tratamento Antirretroviral**
5 **em Pacientes Pediátricos na Região Nordeste do Brasil**

6
7 **Integrase inhibitor resistance in the context of antiretroviral treatment among**
8 **pediatric patients in the Northeast region of Brazil**

9
10 Aldicléya Lima Luz¹, Michelle Lima de Carvalho Silva², Mikhael Morais de Souza²,
11 Paloma Gomes Tavares Sette², Mayra Moura Lima², Yasmim Leandra Moura de Almeida²,
12 Élcio Leal³, Heloísa Ramos Lacerda de Melo⁴, Kleodoaldo Lima^{2,4}

13
14 ¹ Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Maranhão. Campus Imperatriz. Residencial Don
15 Afonso Fellipe Gregory - Avenida Principal. 100. Imperatriz - MA. 65915-240.

16 ² Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Mal. Mascarenhas de Moraes. 4861. Recife - PE.
17 Brasil. CEP: 51150-000.

18 ³ Laboratório de Diversidade Viral. Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Pará.
19 Av. Perimetral. 2-224 - Guamá. Belém - PA. 66077-830.

20 ⁴ Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego. 1235. Cidade
21 Universitária. Recife. PE. Brasil. CEP: 50670-901.

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

RESUMO

Apesar dos avanços significativos no tratamento da infecção por HIV-1, a resistência aos antirretrovirais (ARVs) decorrente de mutações no RNA viral permanece um desafio premente. Diversos estudos têm explorado essas mutações e sua correlação com falhas virológicas, destacando os inibidores de integrase (INIs) como uma classe de ARVs com alta eficácia e uma baixa incidência de interações medicamentosas. Desde 2017, o Brasil incorporou os INIs como terapia de primeira linha, embora a resistência a esses medicamentos tenha sido observada em até 36,4% dos pacientes, incluindo aqueles que nunca haviam sido tratados. Embora esses dados sejam preocupantes, a pesquisa sobre resistência aos INIs em crianças ainda é escassa. Este estudo visa investigar o perfil de mutações associado à resistência aos INIs em crianças infectadas verticalmente nos estados do Maranhão e Pernambuco. Foi conduzida uma análise retrospectiva em pacientes pediátricos com HIV sob tratamento, monitorados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) entre janeiro e junho de 2024. Os dados foram coletados a partir de prontuários médicos por meio de um questionário sobre variáveis sociodemográficas, laboratoriais e clínicas, e analisados pelo software Stata 13.0®. Foram avaliados 31 pacientes pediátricos, com idade mediana de 12 anos, sendo 18 (58%) do sexo masculino. A contagem mediana de células T CD4+ foi de 975 células/mm³, e a carga viral mediana, de 19.235 cópias/mL. A análise genotípica revelou mutações de resistência em 20 pacientes (64,5%), sendo as mais comuns G140S, Q148H, N155H e Y143R. Em relação à resistência aos INIs, 6 (19,4%) pacientes apresentaram resistência intermediária ao Bictegravir (BIC) e 5 (16,1%) apresentaram resistência completa ao Dolutegravir (DTG). O Raltegravir (RAL) apresentou a maior taxa de resistência, com 22 pacientes (70,9%) resistentes. O subtipo B foi o mais prevalente (71%). Este estudo destaca a necessidade de monitoramento genotípico contínuo em pacientes pediátricos, para melhorar os

59 desfechos clínicos e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas eficazes.

60

61 **Palavras-chave:** HIV-1; Integrase; Inibidores da Integrase; Agentes anti-retrovirais;

62 Mutações genéticas.

63 **ABSTRACT:**

64
65 Antiretroviral resistance due to viral RNA mutations remains a critical challenge in HIV-
66 1 treatment, despite significant advancements. Several studies have examined these
67 mutations and their link to virological failures, highlighting integrase inhibitors (INIs) as
68 a highly effective antiretroviral class with low drug interaction rates. Since 2017, Brazil
69 has incorporated INIs as the first-line therapy, though resistance to these drugs has been
70 observed in up to 36.4% of patients, including treatment-naïve individuals. Despite this,
71 research on INIs resistance in children remains scarce. This study aims to investigate the
72 mutation profile associated with INIs resistance in vertically infected children from
73 Maranhão and Pernambuco. A retrospective analysis was conducted on pediatric HIV
74 patients under treatment, monitored by the Brazilian Health System between January and
75 June 2024. Data were collected from medical records using a questionnaire on
76 sociodemographic, laboratory, and clinical variables and analyzed using Stata 13.0®.
77 Thirty-one pediatric patients were evaluated, with a median age of 12 years; 18 (58%)
78 were male. The median CD4+ T-cell count was 975 cells/mm³, and the median viral load
79 was 19,235 copies/mL. Genotypic analysis revealed resistance mutations in 20 patients
80 (64.5%), with G140S, Q148H, N155H, and Y143R being the most common. Regarding
81 INIs resistance, 6 (19.4%) patients showed intermediate resistance and 5 (16.1%)
82 complete resistance to Bictegravir (BIC) and Dolutegravir (DTG). Raltegravir (RAL) had
83 the highest resistance rate, with 22 patients (70.9%) resistant. Subtype B was the most
84 prevalent (71%). This study highlights the need for continuous genotypic monitoring in
85 pediatric patients to improve clinical outcomes and guide effective therapeutic decisions.

86
87 **KEYWORDS:** HIV-1; Integrase; Integrase inhibitors; Antiretroviral agents; Genetic
88 mutations.

89 INTRODUÇÃO

90 Apesar do grande progresso no tratamento da infecção pelo HIV-1, a resistência
91 aos antirretrovirais (ARV), ocasionada por mutações no RNA viral, é um desafio
92 crescente.¹⁻⁴ Desse modo, estudos têm buscado averiguar estas mutações,
93 correlacionando-as com os casos de falha virológica.⁵ Os inibidores de integrase (INIs)
94 constituem uma classe de ARV com alta barreira genética, boa eficácia na diminuição da
95 carga viral, um bom perfil de segurança e menos interações medicamentosas.⁶
96 Atualmente, os INIs costumam ser inseridos nos esquemas terapêuticos de primeira linha,
97 no Brasil, assim como em regimes de segunda linha, em casos de falha virológica.^{7,8}

98 Desde 2017, o regime terapêutico composto por Tenofovir (TDF), Lamivudina
99 (3TC) e Dolutegravir (DTG), um INIs de segunda geração, foi estabelecido como a
100 terapia inicial preferencial como tratamento antirretroviral, sendo amplamente
101 disponibilizada pelo Ministério da Saúde brasileiro.^{7,8} Atualmente, as mais recentes
102 recomendações do sistema de saúde brasileiro instruem a estruturação da “terapia dupla”,
103 que envolve a combinação de 3TC e DTG, a fim de otimizar a terapia antiretroviral
104 (TARV), sobretudo nos pacientes portadores de comorbidades associadas.⁹ Conforme
105 reportado por Diaz et al. (2023), aproximadamente 410.000 pacientes brasileiros, em
106 2020, estavam utilizando algum INIs em seu esquema terapêutico.¹⁰ Dessa forma, dadas
107 as dimensões continentais do território brasileiro e as estratégias públicas de saúde
108 adotadas, é de se esperar que o uso extensivo dos INIs interfira na seleção de mutações
109 gênicas, resultando em resistência aos medicamentos.

110 Tao et al. (2023), em sua revisão sistemática analisando perfis de mutação
111 antirretroviral associados aos INIs, detectaram 99 sequências com resistência a esta classe
112 medicamentosa.¹¹ Scutari et al. (2020) observaram uma frequência de resistência aos
113 INIs de 36,4%, a qual relacionou a pacientes convivendo a mais tempo com HIV e àqueles
114

115 submetidos a um maior número de esquemas terapêuticos anteriores.¹² Outros estudos, no
116 entanto, têm demonstrado a presença dessas mutações a INIs em pacientes virgens de
117 tratamento.^{13,14} No cenário brasileiro, uma avaliação retrospectiva dos perfis de
118 resistência genotípica de indivíduos com falha virológica detectou mutações aos INIs em
119 22,1% dos participantes.¹⁰

120 Nesse contexto, a identificação de mutações genéticas prévias à instituição da
121 TARV é reconhecida como uma medida de custo-efetividade, com potencial para prevenir
122 a locação desnecessária de recursos públicos em fármacos que possam culminar em falha
123 virológica, e, portanto, essencial para o controle epidemiológico do HIV. A OMS
124 recomenda que, para crianças, a resistência aos antirretrovirais seja monitorada no
125 momento do diagnóstico, assim como, imediatamente após a falha do tratamento.
126 Segundo dados da UNAIDS, cerca de um terço das crianças infectadas pelo HIV no
127 mundo apresenta falha virológica em até dois anos após o início da TARV.¹⁵⁻¹⁷

128 Quanto ao cenário brasileiro, Ventosa-Cubillo et al. (2023) avaliaram sequência
129 do HIV-1 de 67 crianças/adolescentes, das quais oito apresentavam mutações de
130 resistência (DRM) para INIs.¹⁸ Estudo de Andrade et al. (2017), realizado em Manaus-
131 Amazonas, com cento e dezessete crianças infectadas pelo HIV com idade média de 3,7
132 anos, observou uma alta prevalência de DRM entre crianças infectadas pelo HIV sem
133 tratamento prévio.¹⁹ Estudo semelhante, realizado com grande amostra de pares materno-
134 infantis coletada na África do Sul, Brasil e Argentina, demonstrou que a presença de DRM
135 em mães transmissoras foi fortemente associada à presença de DRM em seus bebês.²⁰

136 Estudos realizados no Brasil que se concentram na avaliação da resistência aos
137 INIs já identificam uma alta frequência de polimorfismos, que podem levar a um risco
138 maior de DRM, como demonstram Torres et al. (2019), Mantovani et al. (2012) e Passaes
139 et al (2009).²¹⁻²³ Entretanto, há uma escassez de estudos quanto à avaliação da resistência

140 aos INIs no contexto infantil.

141 Diante do exposto, é mister compreender o perfil de mutações que atinge a
142 população pediátrica brasileira. Afinal, a vigilância da disseminação das DRMs aos ARVs
143 é uma medida fundamental no combate ao HIV, sobretudo no contexto nacional, em que
144 houve a introdução precoce dos INIs, como TARV de primeira linha. Portanto, o presente
145 estudo teve como objetivo investigar os perfis de mutações do HIV que estão relacionados
146 à resistência contra os INIs, entre crianças verticalmente infectadas, atendidas nos Estados
147 do Maranhão e de Pernambuco.

148

149 **MÉTODO**

150

151 **População e local de estudo**

152

153

154 Este estudo avaliou retrospectivamente os perfis de resistência antirretroviral em
155 pacientes pediátricos, diagnosticados com HIV e em tratamento antirretroviral, que
156 apresentaram falha virológica, acompanhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nos
157 estados do Maranhão e Pernambuco, Brasil. A falha virológica foi definida como a
158 presença de duas cargas virais detectáveis sucessivas, com um intervalo mínimo de quatro
159 semanas. Dessa forma, os dados foram coletados como parte do projeto âncora "Filogenia
160 molecular, filodinâmica, filogeografia e análise de resistência dos subtipos B, F e C do
161 HIV-1 em pares mães-filhos no Nordeste do Brasil", aprovado pelo Comitê de Ética em
162 Pesquisa (parecer nº 5.180.229). A coleta de dados foi realizada com o apoio do
163 Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA) e da Secretaria de
164 Atendimento Especializado em Saúde do Maranhão (SAES-MA) e do Hospital
165 Universitário Osvaldo Cruz (Universidade de Pernambuco). O estudo foi viabilizado pelo
166 Ministério da Saúde do Brasil, com acesso aos bancos de dados SISGENO, que contém
167 resultados das cargas virais e contagens de células T CD4+, do SISCEL, com contagens
de linfócitos T CD4+ e T CD8+ e cargas virais; e do SICLOM, que registra a dispensação

168 de medicamentos antirretrovirais.

169 A coleta de dados ocorreu de janeiro a junho de 2024, utilizando prontuários
170 médicos de pacientes diagnosticados com HIV, acompanhados ambulatorialmente. Para
171 isso, as informações foram extraídas dos registros disponíveis nos Serviços de Arquivos
172 Médicos dos locais de estudo. Um questionário específico foi utilizado para abordar
173 variáveis sociodemográficas, laboratoriais e clínicas, com dados digitados no *Microsoft*
174 *Excel*® e analisados no software *Stata* 13.0®.

175 Os critérios de inclusão foram a confirmação de infecção pelo HIV e a realização
176 de exame de genotipagem com sequenciamento da região da integrase do HIV-1. Desse
177 modo, foram excluídos pacientes sem resultados de genotipagem com o sequenciamento
178 da região da integrase do HIV-1.

179 A identificação do subtipo foi confirmada através de análise filogenética, e as
180 sequências de nucleotídeos do HIV foram submetidas ao *GeneBank*. A análise das DRMs
181 foi realizada de acordo com o algoritmo do banco de dados de resistência a medicamentos
182 para HIV, da Universidade de Stanford (<https://hivdb.stanford.edu/>).

183 **Análise filogenética**

184

185 As sequências do HIV-1 foram analisadas, inicialmente, utilizando o REGA HIV-
186 *1 Subtyping Tool - Version 3.0* ([dbpartness.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-](http://dbpartness.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/)
187 [hiv/typingtool/](http://dbpartness.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/)) para uma classificação preliminar dos subtipos virais. O REGA aplica
188 métodos filogenéticos e de recombinação *bootscanning*, construindo árvores *neighbor-*
189 *joining* para comparar fragmentos das sequências, com sequências de referência. As
190 sequências de referência foram obtidas do HIV *sequence database* do *Los Alamos*
191 *National* *Laboratory*
192 (<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>).

193 Alinhamentos das sequências do estudo e de referência foram realizados com o

194 programa *AliView*²⁴ e editados no *BioEdit*.²⁵ Os modelos de substituição nucleotídica
195 foram inferidos com base em *Maximum Likelihood* e *Bayesian Information Criterion*
196 (BIC) usando o MEGA versão 11,²⁶ com o modelo *General Time Reversible* com
197 distribuição Gama e taxa de variação entre os sítios invariantes (GTR+G+I) sendo o
198 principal para os alinhamentos. Inferências filogenéticas foram realizadas pelo método de
199 máxima verossimilhança (*Maximum-likelihood* - ML) no IQ-TREE online,²⁷ com suporte
200 estatístico avaliado por 1000 replicações *bootstrap*. As árvores filogenéticas geradas
201 foram visualizadas no *Figtree* versão 1.4.3 (www.tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/).

202 **Análise da resistência antirretroviral**

203
204 A análise das DRMs ao HIV-1 foi realizada através da submissão das sequências
205 à plataforma online *HIV Drug Resistance Database – Stanford University*
206 (<http://hivdb.stanford.edu>), que utiliza a lista de principais DRMs ao HIV-1 (*Major HIV-*
207 *1 Drug Resistance Mutations*) padronizada pelo *Stanford HIV Database*
208 ([https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-](https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf)
209 [mutation-handout.pdf](https://cms.hivdb.org/prod/downloads/resistance-mutation-handout/resistance-mutation-handout.pdf)).

210 211 **Análise estatística**

212
213 Os dados foram analisados utilizando o software Stata 13.0®. A análise estatística
214 envolveu testes para comparar a frequência de DRMs ao HIV-1 e a associação com as
215 drogas antirretrovirais. De acordo com a natureza das variáveis, serão realizados testes
216 paramétricos ou não paramétricos. Em todos os testes, o nível de significância adotado
217 será $p \leq 0.05$.

218 **RESULTADOS**

219 O presente estudo analisou 31 pacientes pediátricos diagnosticados com HIV-1,
220 com uma mediana de idade de 12 anos (IQR: 7). Desses, 18 (58%) eram do sexo
221 masculino e 13 (42%) do sexo feminino. A mediana da contagem de células T CD4+ foi
222 de 975 células/mm³, enquanto a mediana da carga viral foi de 19.235 cópias/mL. O
223 subtipo B foi o mais comum, identificado em 22 pacientes (71%), seguido pelo subtipo
224 BF em 6 pacientes (19%) e o subtipo F1 em 3 pacientes (10%), conforme descrito na
225 Tabela 1.

226 A análise genotípica revelou a presença de DRMs aos INIs em 20 pacientes
227 (64,5%), enquanto 11 pacientes (35,5%) foram classificados como sensíveis, sem
228 mutações detectáveis. Dentre os pacientes que apresentaram resistência aos INIs, o sexo
229 masculino foi predominante (70%), assim como o subtipo B (80%). A idade mediana
230 destes pacientes mostrou-se um pouco mais elevada, 13.5 anos. Além disso, tais pacientes
231 apresentaram elevada carga viral (mediana= 35950 cópias/mL) (Tabela 1).

232 O uso de INIs foi verificado no esquema terapêutico de 6 pacientes (19,4%), dos
233 quais 5 demonstraram resistência a tal classe de medicamentos. O tratamento com INIs
234 foi observado majoritariamente no estado de Pernambuco (83,3%), com todos os pacientes
235 em uso de INIs neste estado, apresentando resistência medicamentosa (Tabela 2).

236 A análise da resistência específica aos diferentes INIs (Bictegravir, Dolutegravir,
237 Elvitegravir, Cabotegravir, Raltegravir) demonstrou que 20 pacientes (64,5%)
238 apresentaram sensibilidade tanto ao Bictegravir (BIC) quanto ao Dolutegravir (DTG). No
239 entanto, 6 pacientes (19,4%) exibiram resistência intermediária e 5 (16,1%) apresentaram
240 resistência completa a esses medicamentos. Para o Elvitegravir (EVG), 17 pacientes
241 (54,8%) mostraram resistência, enquanto 10 (32,2%) foram sensíveis. Em relação ao
242 Cabotegravir (CAB), 11 pacientes (35,5%) apresentaram resistência intermediária e 10

243 (32,2%) resistência total. O Raltegravir (RAL) foi o medicamento com maior taxa de
244 resistência, com 21 pacientes (67,7%) sendo classificados como resistentes e apenas 10
245 (32,3%) como sensíveis (Figura 1).

246 As DRMs mais prevalentes foram, em ordem decrescente: G140S, Q148H,
247 N155H, Q148K, Y143H, Y143HR e Y143R. Entre essas, as mutações G140S e Q148H
248 foram detectadas em 10 pacientes (Figura 2). Todas as mutações encontradas foram
249 associadas a elevadas cargas virais (Tabela 2).

250 A análise filogenética, realizada com métodos bioinformáticos, permitiu a
251 construção de árvores filogenéticas representando os subtipos do HIV-1 e os subtipos
252 recombinantes (Figura 3).

253 **DISCUSSÃO**

254 Este estudo analisou retrospectivamente os perfis de resistência aos INIs em
255 pacientes pediátricos com falha virológica. Em relação à filogenia, o subtipo B foi o mais
256 prevalente na amostra, sendo detectado em 71% dos pacientes, o que está em consonância
257 com estudos filogenéticos anteriores realizados no Brasil. Tais análises também
258 reconheceram esse subtipo como o mais comum na região Nordeste.²⁸ Entre os subtipos
259 não-B, o subtipo BF foi o segundo mais frequente (19%), corroborando com evidências
260 anteriores relatadas no estado do Maranhão. No entanto, dados de 2017, indicavam o
261 subtipo F como o mais prevalente em Pernambuco, o que não foi observado no presente
262 estudo.^{29,30}

263 Quanto à distribuição por sexo, observou-se que, dos 22 indivíduos com subtipo
264 B, 63,4% eram do sexo masculino e 36,6% do sexo feminino, resultados consistentes com
265 os dados nacionais.²⁹ A predominância do subtipo B pode estar relacionada ao fato desse
266 subtipo ter sido o primeiro isolado no mundo ocidental, favorecendo sua disseminação
267 global.^{31,32}

270 Em relação à resistência específica aos INIs, 64,5% dos pacientes foram sensíveis
271 ao BIC e ao DTG. O DTG, além de ser parte do tratamento de primeira linha para adultos
272 no Brasil, foi recentemente incluído em uma formulação de comprimidos dispersáveis
273 para o tratamento e prevenção do HIV, em crianças de 2 meses a 6 anos, segundo a
274 atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo
275 HIV em Crianças e Adolescentes, recentemente publicada, facilitando o uso também na
276 faixa pediátrica.⁹

277 As mutações mais prevalentes associadas à resistência aos INIs, como G140S,
278 Q148H, N155H, Q148K, Y143H, Y143HR e Y143R, já foram previamente identificadas
279 em estudos com adultos. As posições 140, 143, 148 e 155 são reconhecidas por sua relação
280 com a resistência a múltiplos medicamentos.³³ A presença dessas mutações na população
281 pediátrica pode estar relacionada à exposição anterior aos INIs, seja por regimes terapêuticos
282 próprios ou por exposição materna.

283 As mutações G140S e Q148H foram frequentemente observadas em pacientes
284 infectados pelo subtipo B, enquanto a mutação N155H foi detectada em pacientes com
285 subtipos B e F1. Nos pacientes infectados pelo subtipo BF, houve menor prevalência de
286 DRMs aos INIs, sugerindo um perfil de maior sensibilidade a essa classe de medicamentos.
287^{12,33} A correlação entre mutações na região da integrase e os subtipos virais, no contexto do
288 aumento do uso de INIs, pode oferecer informações importantes para o desenvolvimento de
289 estratégias terapêuticas.

290 O presente estudo teve como objetivo realizar uma análise retrospectiva dos perfis
291 de resistência aos INIs em pacientes pediátricos com falha virológica, atendidos pelo
292 SUS. A principal contribuição deste trabalho reside no preenchimento de uma lacuna da
293 literatura científica sobre resistência à TARV na população pediátrica, além da
294 confirmação da predominância do subtipo B do HIV-1. Entretanto, a amostra reduzida e

295 a limitação geográfica dos participantes, concentrados em uma única região de um país
296 com dimensões continentais, constituem limitações importantes. Dessa forma, há uma
297 necessidade premente de estudos futuros com amostras mais amplas e maior
298 representatividade geográfica, a fim de aprofundar o conhecimento sobre os perfis de
299 resistência aos INIs na população pediátrica.

300

301 **CONCLUSÃO**

302 Conclui-se, portanto, que o monitoramento genotípico contínuo dos pacientes em
303 tratamento com INIs é imprescindível para otimizar os ajustes terapêuticos, visando a
304 obtenção de melhores desfechos clínicos, especialmente na população pediátrica. Este
305 estudo reforça a importância da vigilância sobre a resistência aos INIs, uma vez que a
306 perda de eficácia e segurança desses medicamentos pode comprometer significativamente
307 o tratamento.

308 O acompanhamento sistemático da resistência não apenas assegura a manutenção
309 dos INIs como uma opção terapêutica eficaz, mas também promove avanços nas
310 pesquisas relacionadas ao HIV, viabilizando o desenvolvimento de tratamentos mais
311 potentes e estratégias de prevenção alinhadas às necessidades das populações mais
312 vulneráveis. Ademais, a implementação de medidas preventivas e a identificação precoce
313 de subtipos resistentes contribuem para a contenção da disseminação dessas variantes
314 virais, facilitando a tomada de decisões por parte dos gestores de saúde na escolha dos
315 medicamentos mais adequados e efetivos.

316

317 **AGRADECIMENTOS**

318 Programa de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento
319 Científico e Tecnológico (PIBIC-CNPq) e do Instituto de Medicina Integral Prof.

REFERÊNCIAS

1. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [Internet]. [acesso em 21 abr 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240053779>
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. doi:10.1016/S0140-6736(08)61113-7
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. doi:10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00358
4. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, 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 report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
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):1649–76.
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]. [acesso em 21 abr 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf

8. 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]. [acesso em 21 abr 2023]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf
9. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 118 p. ISBN 978-65-5993-587-1
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. doi:10.1186/s12879-023-08288-8.
11. Tao, K.; Rhee, S.-Y.; Chu, C.; Avalos, A.; Ahluwalia, A.K.; Gupta, R.K.; Jordan, M.R.; Shafer, R.W. Treatment Emergent Dolutegravir Resistance Mutations in Individuals Naïve to HIV-1 Integrase Inhibitors: A Rapid Scoping Review. *Viruses* 2023, 15, 1932. doi:10.3390/v15091932
12. Scutari R, Alteri C, Vicenti I, Di Carlo D, Zuccaro V, Incardona F, et al. Evaluation of HIV-1 integrase resistance emergence and evolution in patients treated with integrase inhibitors. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;20:163–9.
13. Marcelin AG, Grude M, Charpentier C, et al. Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naive and -experienced patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;74(5):1368-1375. doi:10.1093/jac/dkz021
14. Ambrosioni J, Mosquera M, Miró JM. Resistance testing for integrase strand transfer inhibitors in naive, human immunodeficiency virus–infected individuals. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;68(11):1976-1977. doi:10.1093/cid/ciy1019
15. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and

- monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. [acesso em 21 abr 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>
16. HIV drug resistance strategy, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/343175>, accessed 21 April 2023).
 17. 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. doi:10.1002/jia2.25611
 18. 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. doi:10.1093/jac/dkac407
 19. Andrade SD, Sabidó M, Monteiro WM, Benzaken AS, Tanuri A. Drug resistance in antiretroviral-naive children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1774-1783. doi:10.1093/jac/dkx025
 20. 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. doi:10.1093/cid/cix110420.
 21. Torres MKS, Avelino MES, Irias SF, Barbosa MS, Pereira DLA, Lima ABF, 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 Research and Human Retroviruses* 2020;36:97–8. doi:10.1089/aid.2019.0191.
 22. 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 Sao Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):2122-2125. doi:10.1128/JCM.00539-12

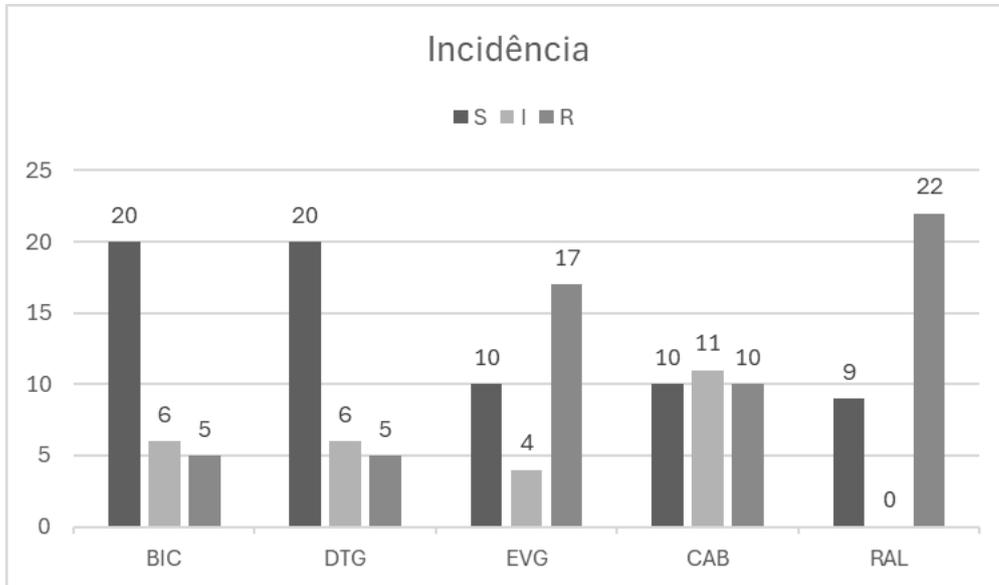
23. Passaes CB, Guimarães ML, Fernandez SLC, et al. Lack of primary mutations associated with integrase inhibitors among hiv-1 subtypes b, c, and f circulating in brazil. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(1):7-12. doi:10.1097/QAI.0b013e31819df3b3
24. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics*. 2014 Nov 15;30(22):3276-8. doi: 10.1093/bioinformatics/btu531.
25. Hall, TA. (1999) BioEdit: A User-Friendly Biological Sequence Alignment Editor and Analysis Program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium Series*, 41, 95-98.
26. Tamura K, Stecher G, Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Mol Biol Evol*. 2021 Jun 25;38(7):3022-3027. doi: 10.1093/molbev/msab120.
27. 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 Jan;32(1):268-74. doi: 10.1093/molbev/msu300
28. 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 Nov 28;77(12):3510-3514. doi: 10.1093/jac/dkac355. PMID: 36272141.
29. Leal E, Arrais CR, Barreiros M, et al. (2020) Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. *PLoS ONE* 15(3): e0230878. <https://doi.org/10.1371/journal.Pone.0230878>
30. Lima K, Leal E, Cavalcanti AMS, et al., 2017a. Increase in Human Immunodeficiency Virus 1 diversity and detection of various subtypes and recombinants in northeastern

Brazil. *J Med Microbiol.* 66: 526–535.

31. Junqueira DM, Almeida SE. HIV-1 subtype B: Traces of a pandemic. *Virology.* 2016;495:173-184. doi:10.1016/j.virol.2016.05.003
32. Magiorkinis G, Angelis K, Mamais I, et al. The global spread of HIV-1 subtype B epidemic. *Infect Genet Evol.* 2016;46:169-179. doi:10.1016/j.meegid.2016.05.041
33. Tzou PL, Rhee S, Descamps D, et al. Integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-resistance mutations for the surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75, Issue 1, January 2020, Pages 170–182, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz417>

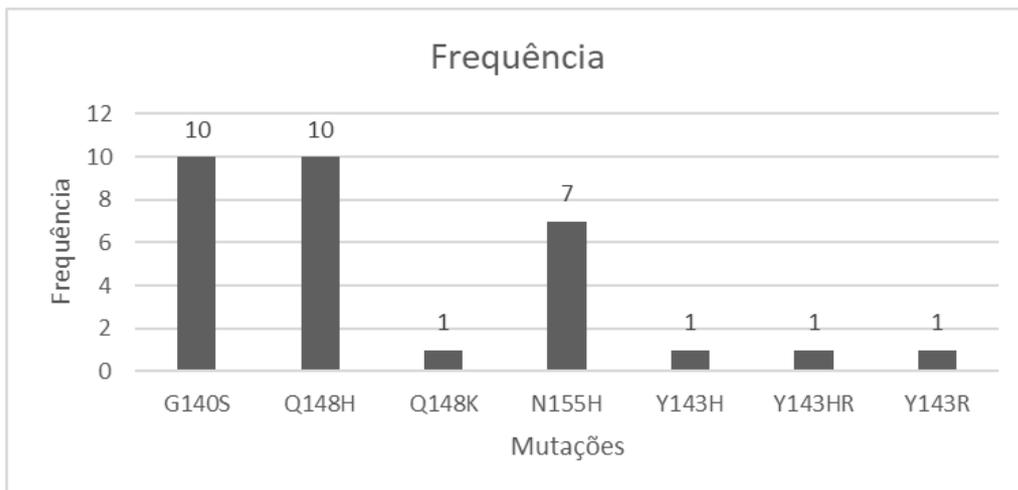
APÊNDICE

Figura 01. Análise da resistência específica aos diferentes inibidores de integrase.



Legenda: S: sensível, I: intermediário, R: resistente, BIC: Bictegravir, DTG: Dolutegravir, EVG: Elvitegravir, CAB: Cabotegravir, RAL: Raltegravir.

Figura 02. Incidência de mutações mais comumente associadas à resistência aos inibidores de integrase.



Legenda: Alterações genéticas mais prevalentes ligadas aos Inibidores de Integrase

Tabela 01. Características demográficas e laboratoriais da população presente no estudo (n=31).

Characteristics	All patients	Susceptible	Resistant
	n (%) 31 (100)	n (%) 11 (35.5)	n (%) 20 (64.5)
Age (years)			
Median (Quartis)	12 (9-16)	11 (9.5-14.5)	13.5 (9-16.5)
IQR	7	5	7.5
Gender			
Male	18 (58.1)	4 (36.4)	14 (70.0)
Female	13 (41.9)	7 (63.6)	6 (30.0)
Origin			
Pernambuco	19 (61.3)	9 (81.8)	10 (50.0)
Maranhão	12 (38.7)	2 (18.2)	10 (50.0)
CD4 viral count (cels/mm3)			
Median	975	766	1064
Viral load (copies/mL)			
Median	19,235	865	35,950
Subtype HIV-1			
B	22 (70.9)	6 (54.5)	16 (80.0)
BF	6 (19.4)	5 (45.4)	1 (5.0)
F1	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (15.0)
Use of INSTIs			
Yes	6 (19.4)	1 (9.1)	5 (25.0)
No	25 (80.6)	10 (90.9)	15 (75.0)

Legenda: Foi calculada a mediana das idades e percentis 25 e 75, além do IQR.

Tabela 02. Mutações das sequências do HIV-1 associadas à resistência aos INIs nos pacientes pediátricos analisados.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Filogenia	Uso INIs	Mutações	Carga viral (cópias/mL)	CD4 (células/mm3)
29MA1905459_29	Masculino	17	B	-	G140S; Q148H	7485	1171
29MA2000420_29	Masculino	16	B	-	G140S; Q148H	966	3358
29MA2201062_29	Masculino	17	B	-	G140S; Q148H	2053	222
29MA2000984_29	Masculino	19	B	-	G140S; Q148H	7009	1129
29MA2208178_29	Feminino	17	B	-	Q148K	65029	999
29MA2006325_29	Feminino	7	B	-	G140S; Q148H	967931	901
29MA1909835_29	Feminino	8	B	-	G140S; Q148H	3083093	1414
29MA2002113_29	Masculino	10	B	-	N155H	44086	1559
29MA1905819_29	Feminino	15	B	-	N155H	27814	975
29MA2207505_29	Feminino	3	B	RAL	SENSÍVEL	5838695	707
29MA2202440_29	Masculino	13	B	-	N155H	83644	13
29MA2000473_29	Masculino	10	B	-	SENSÍVEL	257057	785
29PE2101781_29	Masculino	15	F1	RAL	N155H	372817	170
29PE2103536_29	Masculino	10	F1	-	N155H	1884	1333
29PE2101510_29	Masculino	12	F1	RAL	Y143R	983811	429

9								
29PE1813063_2 9	Masculino	17	B	-	G140S; Q148H; N155H	283693	545	
29PA2102365_2 9	Feminino	16	BF	RAL	SENSÍVEL	40	859	
29PE2003804_2 9	Feminino	11	BF	-	SENSÍVEL	20	1051	
29PE2205294_2 9	Feminino	15	BF	-	Y143H	4444	402	
29PE2103804_2 9	Masculino	9	B	RAL	G140S; Q148H	371194	3	
29PE2203635_2 9	Masculino	9	B	-	G140S; Q148H	10002	3169	
29PE1904078_2 9	Masculino	9	BF	-	SENSÍVEL	109	1301	
29PE2100738_2 9	Feminino	3	BF	-	SENSÍVEL	766	1633	
29PE2104351_2 9	Masculino	8	B	RAL	G140S; Q148H	2122	1284	
29PE2103247_2 9	Feminino	11	BF	-	SENSÍVEL	1133	865	
29PE2200511_2 9	Feminino	5	B	-	N155H	345900	1451	
29PE2002618_2 9	Masculino	14	B	-	Y143HR	19235	2635	
29PE1814167_2 9	Feminino	10	B	-	SENSÍVEL	241059	962	
29PE2205643_2 9	Masculino	12	B	-	SENSÍVEL	20	1661	
29PE1911605_2 9	Masculino	18	B	-	SENSÍVEL	265	763	
29PE2002514_2 9	Feminino	20	B	-	SENSÍVEL	57384	707	

Legenda: Características das sequências genéticas identificadas com perfil de mutação e resistência coletadas no estudo, abrangendo características demográficas, carga viral e contagem de células CD4.

Figura 03. Análise filogenética. Azul: recombinantes BF; vermelho: subtipo B; verde: subtipo F.

