

Resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos pelo HIV-1: uma revisão integrativa

Resistance transmitted to antiretrovirals in pregnant women and newborns due to HIV-1: an integrative review

Resistencia transmitida a los antirretrovirales en mujeres embarazadas y recién nacidos debido al VIH-1: una revisión integradora

Recebido: 17/02/2022 | Revisado: 26/02/2022 | Aceito: 04/04/2022 | Publicado: 10/04/2022

Evaldo Hipólito de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-012X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: evaldohipolito@gmail.com

Elison Costa Holanda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9130-7873>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: holandap2@outlook.com

Roseane Mara Cardoso Lima Verde

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0772-375X>
Universidade Brasil, Brasil
E-mail: roseanelv1@gmail.com

Sâmia Moreira de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-2515>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
e-mail: samia.andrade27@hotmail.com

Resumo

O HIV é uma das doenças mais importantes do mundo, sendo a transmissão vertical um dos problemas mais combatidos, principalmente após a introdução da terapia antirretroviral. Porém, as mutações do HIV por resistência transmitida a drogas (TDRM) podem afetar a efetividade da primeira linha dos esquemas empíricos da terapia antirretroviral (TARV) e acredita-se que sua prevalência esteja aumentando na população pediátrica e em gestantes. Desse modo, objetivou-se investigar, por meio de uma revisão integrativa a resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos pelo HIV-1, focando nas mutações e fatores associados, através de uma revisão da literatura dos últimos 10 anos, utilizando as bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO, que compõe a Biblioteca Virtual em Saúde. Houve como resultado 566 artigos, dos quais 71 foram pré-selecionados para serem lidos na íntegra, resultando em 14 artigos aprovados. Observou-se que muitos dos artigos aceitos tinham como estudo no Brasil, Estados Unidos e África do Sul. A presença de resistência transmitida interfere negativamente na eficácia clínica da profilaxia antirretroviral durante as gestações futuras, levando a uma piora da infecção e progressão da doença a criança, com quando há infecção por esse vírus. Portanto, pesquisas futuras e políticas de saúde pública devem ser direcionadas ao monitoramento de TDRM tendências de prevalência e relação com resultados clinicamente relevantes em gestantes e recém-nascidos com HIV-1.

Palavras-chave: Gestação; Recém-nascidos; Resistência transmitida; HIV-1.

Abstract

HIV is one of the most important diseases in the world, with vertical transmission being one of the most combated problems, especially after the introduction of antiretroviral therapy. However, mutations in HIV due to transmitted drug resistance (TDRM) can affect the effectiveness of the first line of empirical antiretroviral therapy (ART) schemes and its prevalence is believed to be increasing in the pediatric population and in pregnant women. Thus, the objective was to investigate, through an integrative review, the resistance transmitted to antiretrovirals in pregnant women and newborns by HIV-1, focusing on mutations and associated factors, through a literature review of the last 10 years, using the LILACS, MEDLINE and SCIELO databases, which make up the Virtual Health Library. As a result, there were 566 articles, of which 71 were pre-selected to be read in full, resulting in 14 approved articles. It was observed that many of the accepted articles were studied in Brazil, the United States and South Africa. The presence of transmitted resistance negatively affects the clinical efficacy of antiretroviral prophylaxis during future pregnancies, leading to a worsening of the infection and disease progression to child, when there is infection by this virus. Therefore, future research and public health policies should be directed to the monitoring of TDRM trends in prevalence and relationship with clinically relevant results in pregnant women and newborns with HIV-1.

Keywords: Gestation; Newborns; Transmitted resistance; HIV-1.

Resumen

El VIH es una de las enfermedades más importantes del mundo, y la transmisión vertical es uno de los problemas más combatidos, especialmente después de la introducción de la terapia antirretroviral. Sin embargo, las mutaciones del VIH debido a la resistencia a los medicamentos transmitidos (TDRM) pueden afectar la efectividad de la primera línea de esquemas empíricos de terapia antirretroviral (TAR) y se cree que su prevalencia está aumentando en la población pediátrica y en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el objetivo era investigar, a través de una revisión integradora, la resistencia transmitida a los antirretrovirales en mujeres embarazadas y recién nacidos por el VIH-1, enfocándose en mutaciones y factores asociados, a través de una revisión de la literatura de los últimos 10 años, utilizando las bases de datos LILACS, MEDLINE y SCIELO, que conforman la Biblioteca Virtual en Salud. Como resultado, hubo 566 artículos, 71 de los cuales fueron preseleccionados para ser leídos en su totalidad, lo que resultó en 14 artículos aprobados. Se observó que muchos de los artículos aceptados se estudiaron en Brasil, Estados Unidos y Sudáfrica. La presencia de resistencia transmitida interfiere negativamente con la eficacia clínica de la profilaxis antirretroviral durante futuros embarazos, lo que lleva a un empeoramiento de la infección y la progresión de la enfermedad a niño, cuando hay infección por este virus. Por lo tanto, la investigación futura y las políticas de salud pública deben dirigirse al monitoreo de las tendencias de TDRM en la prevalencia y la relación con resultados clínicamente relevantes en mujeres embarazadas y recién nacidos con VIH-I.

Palabras clave: Gestación; Recién nacidos; Resistencia transmitida; VIH-1.

1. Introdução

A terapia antirretroviral é composta de vários fármacos, sendo o meio de combate ao HIV/AIDS de maior êxito até então, pois já evitou mais de 2,5 milhões de mortes em todo o mundo. Essa terapêutica objetiva a supressão da carga viral e controle clínico (UNAIDS, 2012) garantindo redução da morbimortalidade associada à AIDS e da transmissão do HIV. Além do impacto significativo na diminuição da morbimortalidade associada à infecção pelo HIV, está associada à recuperação da função imunológica (Ramos, 2016). Desse modo, o bloqueio da transmissão vertical foi uma das maiores vitórias contra a doença, com redução das taxas de infecção a níveis inferiores a 2% ao final da década de 90 com a aplicação de estratégias como o uso materno de antirretrovirais (ARV), via de parto eletiva de acordo com a carga viral e substituição do aleitamento materno pelo uso de fórmula láctea infantil (Kakehasi *et al.*, 2014).

Atualmente, 16 milhões de mulheres vivem com o HIV e muitas delas em idade reprodutiva. São complicadas pela infecção por HIV em todo o mundo 1.600.000 gestações e estima-se que as taxas de transmissão vertical (TV) sejam, na ausência de intervenção terapêutica, tão elevadas quanto 31%. Em 2011 ocorreram aproximadamente 330.000 novas infecções pediátricas, trazendo o número total de crianças infectadas mundialmente a assustadores 3,3 milhões desde o início da epidemia, com cerca de 1800 novas infecções diariamente sendo transmitidas de mães para seus bebês, através da gestação, parto ou amamentação. Entre as crianças infectadas, metade morre até os 2 (dois) anos de vida na ausência de tratamento adequado (Friedrich *et al.*, 2016).

A infecção pelo HIV na gestação vem sendo tema relevante e de grande preocupação nos últimos anos em todo o mundo (Barros *et al.*, 2011), já que países com acesso à terapia antirretroviral vem apresentando taxas mais elevadas e crescentes de resistência transmitida ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), com variação de 0 a 25% nos últimos 10 anos (Luz & Eulálio, 2018). De acordo com Miller *et al.*, (2007), uma importante característica do HIV-1 é a sua diversidade genética que pode desencadear o surgimento de mutações. Uma mutação pode ocasionar alteração da estrutura e função das proteínas através da alteração de aminoácidos.

As Mutações de Resistência transmitida ocorrem em pacientes que nunca foram expostos a nenhum antirretroviral (Silva, 2014), sendo consequência da alta taxa de replicação e mutação deste vírus combinada com a sua capacidade de integração com o genoma do hospedeiro. O HIV-1 apresenta uma notável diversidade genética com implicações na patogênese, desenvolvimento de vacina, diagnóstico e suscetibilidade aos antirretrovirais (ARV). Porém, considerando que esta ocorrendo um aumento na disponibilidade de medicamentos, as alternativas para os indivíduos pediátricos com o HIV-1 que não respondem à terapia ARV permanecem sem solução, em especial para os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), que eram os antirretrovirais de primeira linha a serem considerados. Embora as taxas elevadas de resistência ARV na

pediatria que não respondem à terapia ARV, ainda serem limitadas as informações sobre resistência a TARV nesta população, como também, o impacto dos testes de resistência neste público (Almeida *et al.*, 2009).

Estima-se que em torno de 70% dos indivíduos, embora corretamente tratados, apresentavam carga viral detectável e carregavam consigo resistência no mínimo a um medicamento. Ocasionalmente a transmissão do HIV resistente aos ARV, que impacta negativamente a resposta terapêutica de indivíduos virgens de tratamento. Como a estratégia da terapia e utilização de drogas ARV evoluiu, os padrões de mutação transmitida podem mudar (Macedo *et al.*, 2011). Sabe-se que a supressão da infecção pelo HIV-1 pelas drogas antirretrovirais é notável. No entanto, se a infecção é ocasionada por um vírus resistente, pode ocorrer à redução da eficácia dos medicamentos empregados no regime de primeira linha (Johnson *et al.*, 2008). Em virtude disso, objetivou-se investigar, por meio de uma revisão integrativa, a resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos portadores de HIV-1, focando nas mutações incidentes e fatores associados.

2. Metodologia

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura que, considerada como uma forma de revisão sistemática, que consiste em ampla análise de publicações, com a finalidade de obter dados sobre determinada temática. Esse tipo de pesquisa inclui a análise de publicações relevantes, possibilita a síntese de estudos publicados sobre o assunto, indica lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas por meio de novas pesquisas, além de proporcionar conclusões gerais a respeito da área do estudo (Kuabara *et al.*, 2014).

Desse modo, determina o conhecimento atual sobre uma temática específica contribuindo, para uma possível repercussão benéfica na qualidade dos cuidados prestados ao paciente (Souza *et al.*, 2010).

Pergunta norteadora

“Quais as possíveis mutações e fatores que ocasionam a resistência a fármacos antirretrovirais em gestante e em recém-nascido com HIV-1?”

Critérios de inclusão

Estudos que analisaram a resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos pelo HIV-1, com artigos em português, espanhol ou inglês, com texto completo disponível nas bases de dados no período compreendido entre 2009 a 2019.

Critérios de exclusão

Estudos que não analisaram a resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos pelo HIV-1, artigos que não apresentam o texto completo disponível ou fora do período entre 2009 a 2019.

Descritores utilizados

Os descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS, 2016) que foram utilizados são: “Resistência Vírica a Fármacos”, “Resistência a Múltiplos Medicamentos” e “Agentes Anti-HIV” escritos em inglês e português. A busca pelos artigos foi realizada através da combinação: “Gestantes” e “Recém-nascidos”.

Bases de dados

Realizou-se o levantamento bibliográfico na Internet selecionando-se artigos publicados por pesquisadores em revistas

científicas indexadas nas bases de dados: LILACS, MEDLINE e SCIELO, que compõe a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) da Bireme. A BVS é uma rede de gestão da informação, intercâmbio de conhecimento e evidência científica em saúde, que se estabelece por meio da cooperação entre instituições e profissionais na produção, intermediação e uso das fontes de informação científica e técnica em saúde, em acesso aberto e universal na Internet. Distingue-se de outras fontes de informação disponíveis na Internet por obedecer a critérios de seleção e controle de qualidade (BVS, 2016).

Escolha dos artigos

A estratégia da pesquisa bibliográfica dos estudos nas bases de dados ocorreu em duas etapas:

Pesquisa inicial: Foram identificados os trabalhos potenciais para o estudo respeitando os critérios de inclusão delineados. Realizou-se a pesquisa bibliográfica nas bases de dados utilizando como limites o período compreendido entre 2009 a 2019; artigos em português, espanhol ou inglês, com texto completo disponível nas bases de dados. Selecionou-se então os títulos de artigos referentes à pesquisa eliminando-se os repetidos. Em seguida, foi realizada a leitura de todos os resumos.

Pesquisa refinada: Nessa etapa, foi efetuada a leitura na íntegra de todos os artigos identificados na *pesquisa inicial* para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Análise e apresentação dos artigos

Os artigos foram lidos e os dados coletados a partir de um instrumento com as seguintes variáveis: título do artigo, autores, ano de publicação, periódico de publicação, país onde o estudo foi realizado e mutações genéticas. Para melhor análise dos dados extraídos dos artigos incluídos na revisão integrativa, foram sintetizadas tabelas que contemplam as informações citadas anteriormente. A discussão dos dados foi realizada de forma descritiva.

3. Resultados e Discussão

O conhecimento científico é extremamente importante para a sociedade, pois é a partir dele que é possível a transformação social e tecnológica, pois consolida o saber e promove a evolução das comunidades científicas, através de novos pontos de vista, conceitos e ferramentas, para a construção do saber de uma área de conhecimento. Esta dinâmica é que permite a uma comunidade científica ser visível às outras e pelos próprios sujeitos que a compõe (Valentim, 2006).

Ao empregar os descritores “Resistência Vírica a Fármacos,” “Resistência a Múltiplos Medicamentos” e “Agentes Anti-HIV” em “gestantes” ou “recém nascidos” na base de dados LILACS foram encontrados 202 artigos publicados e ao analisar na MEDLINE, obteve-se 364 artigos, enquanto que na SCIELO houve ausência de resultados. Desse modo, realizou-se então a pesquisa inicial dos 566 artigos, dos quais foram selecionados 71 artigos para a leitura refinada, resultando em 14 artigos aprovados (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos artigos encontrados e selecionados por bases de dados.

Base de dados	Pesquisa inicial	Pesquisa refinada	Descartados	Aprovados
LILACS	202	54	49	5
MEDLINE	364	17	8	9
SCIELO	0	0	0	0
Total	566	71	57	14

Fonte: Autores.

Referente às Bases de Dados, a MEDLINE representou a maior quantidade de artigos publicados, (Tabela 1), justificável por ser uma base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, pioneira no desenvolvimento de ferramenta de busca acessível e interativa, tornou-se a maior fonte de referências de artigos científicos. Além disso, possui uma abrangência de cerca de 70 outros países, sendo um arquivo digital e livre, que visa à preservação da informação científica em Ciências da Saúde. Além de reunir periódicos tradicionais, com os novos periódicos, em formato digital, com bases de dados bibliográficos, e outros produtos de informação científica (Puccini et al., 2015).

A base de dados LILACS apresentou 5 artigos, (Tabela 1), sendo selecionada por ser uma base de dados latino-americana de informação bibliográfica em ciências da saúde, produzida pela BIREME desde 1982, com mais de 500 títulos de periódicos de 37 países da América Latina e do Caribe (BVS, 2016). Enquanto, na SCIELO não houve resultado (Tabela 1), segundo Puccini et al. (2015) nessa base de dados os artigos apresentam maior pertinência, sugerindo uma maior fidedignidade no assunto buscado, relacionando com a metodologia de busca de palavras, já que apresenta descritores mais específicos, como palavras-chave.

A quantidade reduzida de artigos aprovados, conforme Tabela 1, pode ser justificada também devido aos estudos em mulheres grávidas e recém-nascidos contarem com empecilhos éticos e legais para sua execução, dificultando assim, uma análise ampla das possíveis resistências transmitidas por HIV-I nesse grupo. Além disso, muitos artigos tratavam de estudos em pacientes com resistência secundária, sendo, dessa forma, excluídos da pesquisa.

A prevenção da terapia viral mediante o uso de antirretroviral é considerada uma das abordagens mais bem sucedidas para evitar a transmissão do HIV-1. Entretanto, o uso dessas pelas gestantes infectadas pelo HIV-1, mesmo por tempo limitado, pode selecionar mutações associadas à resistência (Reis, 2013). A prevalência de DRM varia amplamente em relação à localização geográfica, forma de transmissão, tempo e amplitude de cobertura da HAART em uma população, estágio da infecção (aguda, recente ou crônica) e na escolha da lista de mutações de resistência (Silva, 2014). Fato esse que ocasiona de acordo com a Tabela 2, uma diversidade de resultados nos Países encontrados no estudo.

Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica as taxas prevalência de mutações de resistência transmitida aos antirretrovirais (TDRM) em baixa (>5%), moderada (5 a 15%) ou alta (>15%) (Silva, 2014). Em Países com alta renda, onde a TARV está disponível há mais tempo, a prevalência de TDRM varia de 8,8% a 17,5% na Europa e Estados Unidos, resultados estes que complementam o do estudo. Contrastando com a prevalência observada em países de baixa renda que varia de baixa a moderada 2,8% para 7,6%.

No Brasil a taxa de prevalência de TDRM tem sido relatada com variações desde baixa prevalência 3,8% até altas 18,2% (Ramos, 2016). Fato esse que valida os resultados desta pesquisa (Tabela2), onde houve prevalência nos Estados Unidos, Brasil e Países Baixos. Além disso, a OMS estima que apenas 15% dos neonatos expostos ao HIV são testados nos primeiros meses de vida em países de baixa e média renda (Cruz *et al.*, 2013), o que ocasiona a disseminação no mundo, principalmente em países subdesenvolvidos, como na África do Sul (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos artigos aprovados.

<i>Título</i>	<i>Origem</i>	<i>Periódico</i>	<i>Autores</i>
<i>Diversidade e prevalência das mutações de resistência genotípica aos antirretrovirais entre crianças infectadas pelo HIV-1</i>	Brasil	Jornal de pediatria	Almeida et al., (2009)
<i>Resistência a antirretrovirais nas gestantes infectadas pelo HIV: revisão sistemática</i>	Brasil	Revista Femina	Vitiritti et al., (2013)
<i>Farmacoresistência transmitida pelo HIV em pacientes adultos e pediátricos em Panamá</i>	Panamá	Revista Panamericana de Saúde Pública	Castilho et al., (2011)
<i>Preditores de mudanças nos regimes terapêuticos para o tratamento de Aids em crianças</i>	Brasil	Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Macedo et al., (2009)
<i>Supressão viral e adesão entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV em terapia anti-retroviral: resultados de um estudo multicêntrico</i>	Brasil	Jornal de Pediatria	Cruz et al., (2014)
<i>Diminuição do surgimento de mutações de resistência ao medicamento para HIV-1 em uma coorte de mulheres ugandenses que iniciaram a opção B + para PTV</i>	Grécia	PLoS One	Machnowska et al., (2017)
<i>O sequenciamento de próxima geração melhora a detecção de mutações de resistência a medicamentos em lactentes após falha na PTV</i>	África do Sul	Journal of Clinical Virology	Fisher et al., (2016)
<i>Mutações minoritárias resistentes aos medicamentos para o HIV-1 e prevenção da transmissão de mãe para filho: perspectivas para países com recursos limitados</i>	Espanha	Revista AIDS	Samuel et al., (2014)
<i>Resistência aos medicamentos para HIV em mães e bebês após o uso de anti-retrovirais para prevenir a transmissão de mãe para filho.</i>	Países Baixos	Rev. Curr. HIV	Ton& Frenkel (2013)
<i>Protocolo genérico da Organização Mundial da Saúde para avaliar o HIV resistente a medicamentos entre crianças com menos de 18 meses de idade e recém-diagnosticadas com HIV em países com recursos limitados.</i>	Estados Unidos	Clin. Infect. Dis.	Bertagnolio et al., (2012)
<i>HIV-1 resistente a medicamentos em crianças cubanas e suas mães soropositivas.</i>	Estados Unidos	Rev. Medicc	Pérez et al., (2011)
<i>Emergência de resistência ao medicamento para HIV-1 em lactentes nascidos de mães infectadas pelo HIV durante um estudo de braço único de profilaxia tripla antirretroviral para prevenção da transmissão de mãe para filho: uma análise secundária</i>	Estados Unidos	PLoS Medicine	Zeh et al., (2011)

Menor risco de resistência após HAART de curta duração em comparação com zidovudina / dose única de nevirapina usada na prevenção da transmissão de mãe para filho de HIV-1.

Estados Unidos J. Acquir Immune Defic Syndr Lehman et al., (2009)

Mulheres expostas à dose única de nevirapina em gestações sucessivas: eficácia e resistência aos inibidores da transcriptase reversa não nucleossídeo

Inglaterra Rev. AIDS Martinson et al., (2009)

Fonte: Autores.

Desde 2012, as diretrizes da OMS para pacientes com terapia viral recomendam o início da TARV combinada ao longo da vida (cART) para todas as mulheres grávidas e que amamentam que vivem com HIV-1. Que consiste em dois inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTIs) combinados com um inibidor de transcriptase reversa não de nucleosídeo (NNRTI) ou um inibidor de protease (PI). Os bebês nascidos de mães infectadas pelo HIV-1 também recebem nevirapina (NVP, um NNRTI) ou zidovudina desde o nascimento até as seis semanas de idade. Desse modo, é relatado que a ingestão contínua evita o desenvolvimento de resistência ([Machnowska et al., 2017](#)).

Entretanto, para Vitiritti *et al.*, (2013) a monoterapia com zidovudina tem pouco efeito sobre a carga viral materna e pode acarretar cepas resistentes ao medicamento, interferindo negativamente na eficácia clínica da profilaxia antirretroviral durante as gestações futuras, bem como na terapia convencional da paciente. Desde 2006, as recomendações brasileiras estabelecem a prescrição em gestantes portadoras do HIV o uso de AZT isolado no pré-natal, ou o esquema tríplice, incluindo nevirapina (NVP) ou nelfinavir (NFV). Assim, a NVP tem sido amplamente utilizada e difundida no país, devido sua boa distribuição transplacentária. No entanto, estudos vêm demonstrando o aparecimento de formas mutantes do HIV relacionado com a concentração viral plasmática.

Segundo o estudo de Veloso *et al.* (2010) a facilidade do aparecimento de mutações em gestantes e recém-nascidos do vírus da imunodeficiência humana deve-se à sua alta taxa de replicação viral e à propensão a erro da enzima transcriptase reversa (TR); que, por se tratar de uma DNA polimerase RNA dependente, não possui mecanismos revisores de DNA para corrigir erros preservando a composição do genoma, o que aumenta a variabilidade genética. Fato esse que ocasiona mutações de resistência que levam a alterações que impedem, alteram ou anulam a ligação dos ITRNs, ITRNNs ou IPs ao HIV, assim, diminuindo ou inativando a ação de fármacos (Diaz, 2011).

Tabela 3: Relação de mutações genéticas de resistência transmitida durante a gravidez e em recém-nascidos, mencionados nos artigos.

<i>Inibidores</i>	<i>Mutações</i>
<i>ITRNs</i>	T215 , M184 , D67 , M4, K219
<i>ITRNNs</i>	K103 . Y181, K103N , Y181C
<i>IPs</i>	V82, I54, L90 , M46 , L63, M36, L10 e V77

Fonte: Autores.

Desse modo, a resistência aos ITRNs pode ocorrer através de dois mecanismos: as mutações resultam em um aumento na capacidade da TR do HIV-1 em discriminar entre o ITRN e o nucleosídeo verdadeiro, levando a uma incorporação preferencial

do nucleosídeo natural ou as mutações aumentam a capacidade da enzima em eliminar o ITRN incorporado ao final da cadeia impedindo seu alongamento (Diaz, 2011). Assim, para Cavalcanti (2016), a elevada taxa de resistência genotípica, com um padrão variável de mutações, confere resistência cruzada a diversos antirretrovirais dentro dos ITRN, já que pacientes em seu estudo sem exposição ao Abacavir e Tenofovir tiveram mutações associadas à resistência a esses inibidores. Considerando o estudo de Almeida *et al.*, (2009) os ITRN, as mutações mais frequentes foram T215 (69,6%), M184 (56,5%), D67 (47,8%), M41 (43,5%), K219 (34,8%) (Tabela 3). Assim, este afirma ainda que é comum encontrar quatro, cinco e até seis alterações genéticas em recém-nascidos que não respondem a muitos tratamentos ARV. Esse fato reduz a susceptibilidade a muitos ITRN, principalmente ao AZT, Abacavir e Tenofovir.

Em relação às mutações de resistência transmitida aos ITRNNs, atuam promovendo uma alteração estrutural na TR impedindo a ligação de fármacos (Brasil, 2019). Para os inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo, as mutações mais frequentes segundo o estudo de Pérez *et al.*, (2011) foram K103 (39,1%) e Y181 (17,4%) na população pediátrica. Assim, pacientes que não responderam à terapia ITRNN e todos que apresentaram alguma mutação que confere resistência aos ITRNN, confirma a baixa barreira genética dessa classe. Fato esse que complementa dados de Fisher *et al.*, (2016) em 15 lactentes testados com idade mediana de 3,4 meses após o nascimento, 2 (13%) apresentaram DRMs inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTI) (K103N e Y181C) (Tabela 3) por sequenciamento em massa, e a detecção de DRMs variantes adicionais no bebê com K103N.

Já para Luz e Eulálio (2018) em bebês houve 25% de mutação aos ITRNN, sendo as mutações V108I e K103N determinantes para resistência a nevirapina. O tratamento do HIV-1 em crianças está associado a um elevado risco de falha virológica. Além de fatores relacionados a opções terapêuticas limitadas e à variabilidade farmacocinética, a exposição materna aos antirretrovirais utilizados na profilaxia da transmissão vertical podem ocasionar em resistência transmitida, principalmente relacionado a nevirapina, em mães tratadas com a presença desse ARV no esquema.

As mutações selecionadas pelos IPs levam a uma alteração na conformação tridimensional da protease resultando em diminuição do tempo de ligação dos IPs à protease favorecendo a ligação das poliproteínas virais no sítio ativo da enzima e diminuição do tempo de clivagem da cadeia de proteínas pela protease (Diaz, 2011). As mutações decorrentes de resistência transmitida mais frequentes no IPs foram V82, I54, L90 (21,7%) e M46 (17,4%) (Tabela 3). Os IP mais usualmente empregados na terapia ARV de crianças, foram o Ritonavir e Nelfinavir. Embora outros IP não tenham sido usados, observou-se resistência cruzada a alguns deles, exceto o Lopinavir, Tipranavir e Darunavir, assim, desta forma estas drogas possivelmente podem ser empregadas nas terapias de resgate. Os polimorfismos mais frequentes foram L63 (73,9%), M36, L10 e V77 (34,8%) (Almeida *et al.*, 2009).

Em uma metanálise de artigos publicados por programas que atendem pacientes HIV pediátricos, os países em desenvolvimento apresentaram uma não adesão 25% enquanto os estudos realizados em países desenvolvidos apresentaram uma falta de adesão superior a 25%, o fato acima estaria relacionado a fatores familiares estruturais, padrão socioeconômico e o regime utilizado, o que reforça a ideia de conhecer estes fatores para se estabelecer estratégias facilitadoras de adesão, assim diminuindo a resistência transmitida em gestantes e recém-nascidos (Vreeman, 2008). No estudo de Macedo *et al.*, (2009) demonstrou que o aconselhamento de suporte para pacientes em uso de antirretrovirais foi fundamental para a melhora na aderência ao tratamento, já que a descontinuidade de tratamento em um prazo de acima de sete dias pode determinar um aumento de carga viral, se a interrupção de tratamento se prolongar poderá ocorrer a redução de contagens de células CD⁴ e interferência na resistência viral transmitida.

Enquanto, que para Cruz *et al.*, (2013) sugere uma tendência dos cuidadores das crianças de superestimar sua real adesão, facilitando resistência em criança. Além de fatores associados, a erros na prescrição, promovendo o surgimento de resistência transmitida a drogas durante curtos períodos de tempo. Para Pimenta e Quintanda (2015) as transmissões perinatais

de vírus com mutações de resistência transmitida aumentam o risco de transmissão vertical quando as recomendações profiláticas não são adotadas adequadamente, somado a um rigoroso gargalo genético. Ressalta ainda que os esforços para prevenir a emergência de resistência devido à profilaxia para transmissão vertical devem ser maximizado. Porém a falha de adesão e a perda sub ótimas de acompanhamento devido a fatores individuais, estruturais ou comunitários ainda representam um risco para a seleção de resistência transmitida medicamentos (Machnowska et al., 2017).

Segundo Ramos (2016) a TDRM aumenta o risco de falência virológica em pacientes com HIV sem tratamento. Assim, o uso generalizado do teste de genótipo para direcionar o tratamento inicial do HIV pode levar a melhores resultados virológicos da HAART inicial em pacientes com TDRM. Contudo, presença de mutações de baixa frequência, que não são identificadas por genotipagem convencional, têm sido implicados em piores resultados virológicos mesmo em pacientes com HAART. Além disso, as diferenças de esquemas de tratamento anti-retroviral empregados nas diferentes configurações do estudo impactar os resultados do tratamento e aumentar a heterogeneidade. Desse modo, os resultados destacam a importância do monitoramento dessas gestantes pela genotipagem podendo assim identificar precocemente a resistência transmitida aos ARVs, contribuindo para as estratégias profiláticas e terapêuticas mais adequadas para as mulheres grávidas HIV-1+ (Reis, 2013; Verde et al., 2020).

4. Conclusão

Por se tratar de uma condição clínica de extrema relevância, o aparecimento da resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos deve ser pesquisado e evitada, para que assim, as taxas de transmissão vertical do HIV mantenham-se baixas. Desse modo, a melhor compreensão a respeito do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), seu ciclo reprodutivo, mecanismo de resistência às drogas e principais tipos de mutações devem ser usados para desenvolver novos medicamentos, eficazes contra as atuais cepas resistentes, além de permitir a escolha do medicamento mais correto.

Na construção de políticas de saúde pública mais eficazes, o uso de ARVs podem ser direcionadas ao monitoramento de TDRM com tendências de maior prevalência e assim, otimizar a relação com resultados clinicamente mais relevantes em gestantes e recém-nascidos com HIV-1. Como proposta de trabalhos futuros, será estabelecido uma pesquisa mais ampla (Estudo de Coorte), para melhor consolidar estes resultados a comunidade acadêmica.

Referências

- Almeida, F. J., Berezin, E. N., Rodrigues, R. S., Marco, A. P., Aroni, M. V., Oliveira, C., & Brígido, L. F. M.. (2009). Diversidade e prevalência das mutações de resistência genotípica aos antirretrovirais entre crianças infectadas pelo HIV-1. *Jornal de Pediatria*, 85(2), 104-109. <https://dx.doi.org/10.2223/JPED.1873>
- Barros, C. A., Andrade, B. A. M., Mariz, M. M. V., Maia, L. M. A., Lobato, A. C. L., Aguiar, R. & Melo, V. H. (2011). Uso dos antirretrovirais na gestação e seus possíveis efeitos adversos, *Femina*, Julho , vol 39 , nº 7.
- Bertagnolio, S., Penazzato, M., Jordânia, MR, Persaud, D., Mofenson, LM, Bennett, DE, & Pediatric HIV ResNet Working Group (2012). Protocolo genérico da Organização Mundial da Saúde para avaliar o HIV resistente a medicamentos entre crianças <18 meses de idade e recém-diagnosticadas com HIV em países com recursos limitados. *Doenças infecciosas clínicas: uma publicação oficial da Sociedade de Doenças Infecciosas da América* , 54 Suppl 4 (Suppl 4), S254–S260. <https://doi.org/10.1093/cid/cis003>
- Brasil. (2019). Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem do HIV. Ministério da Saúde(Secretaria de Vigilância em Saúde). 1ª Ed, Brasília 2019.
- BVS - Biblioteca Virtual de Saúde. <<http://bvsa.org/>>.
- Castillo, J., Arteaga, G., Mendoza, Y., Martínez, A. A., Samaniego, R., Estripeaut, D., Page, K. R., Smith, R. E., Sosa, N. & Pascale, J. M. (2011). HIV transmitted drug resistance in adult and pediatric populations in Panama. *Revista Panamericana de Salud Pública* .v30n6/649-656.
- Cavalcanti, J. S. (2016). Resistência genotípica para inibidores da integrase do HIV-1, Resistência genotípica para inibidores da integrase do HIV-1, Programa de Pós- Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças (Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo), São Paulo.
- Cruz, M. L. S., Cardoso, C. A. A., Darmon, M. Q., Souza, E., Fabbro, M. D. A., Fonseca, R., G. J. Bellido, M. S. S. & Bastos, F. I. (2014). Supressão viral e adesão entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV em terapia anti-retroviral: resultados de um estudo multicêntrico. *J. Pediatr*, (Rio J.) vol.90 no.6 Porto Alegre Nov./Dec. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.04.007>
- Diaz, R, ed. (2011). Guia para o Manuseio de Resistência Antirretroviral São Paulo: Permanyer Brasil Publicações.

- Fisher, R. G. et al., (2015). Next generation sequencing improves detection of drug resistance mutations in infants after PMTCT failure, *J Clin Virol.* jan; 62: 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.11.014>
- Friedrich, L., Menegotto, M., Magdaleno, A. M. & Silva, C. L. (2016). Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema. *Boletim Científico de Pediatria*, 5(3), p. 81-86.
- Johnson, J. A., Li, J. F., Wei, X., Lipscomb, J., Irlbeck, D., Craig, C., Smith, A., Bennett, D. E., Monsour, M., Sandstrom, P., Lanier, E. R., & Heneine, W. (2008). Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS medicine*, 5(7), e158. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050158>.
- Takehisa, F. M., Ferreira, F. G. F., Pinto, J. A., Carneiro, S. A. (2014). Vírus da imunodeficiência humana adquirida/HIV no período neonatal, *Revista Médica de Minas Gerais*; 24(2): 241-247. <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140057>
- Kuabar, C. T. M., Sales, P. R. S., Marin, M. J. S. & Tonhom, S. F. R. (2014). Integração Ensino e Serviços de Saúde: uma Revisão Integrativa da Literatura. *Rev Min Enferm.* jan/mar; 18(1): 195-201.
- Lehman, D. A., Chung, M. H., Mabuka, J. M., John-Stewart, G. C., Kiarie, J., Kinuthia, J., & Overbaugh, J. (2009). Lower risk of resistance after short-course HAART compared with zidovudine/single-dose nevirapine used for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 51(5), 522–529. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181aa8a22>
- Luz, R. P., & Eulálio, K. D. (2021). 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*, 1(2), 51-62. <https://periodicos.ufpi.br/index.php/rehu/article/view/895>
- Macêdo, O., Ferreira, L. M., Vasconcelos, P. F. C., Sousa, R. C. M., Freitas, C. A. Barreto, J. B. & Mourão, A. J. R. M. (2011). Genotipagem da resistência genotípica secundária aos antirretrovirais em pacientes com aids nos Estados do Pará e Amazonas, Brasil: 2002 a 2006, *Rev Pan-Amaz Saude*; 2(3):27-34. <https://doi.org/10.5123/S2176-62232011000300004>
- Machnowska, P., Hauser, A., Meixenberger, K., Altmann, B. & Bannert, N., (2017) Decreased emergence of HIV-1 drug resistance mutations in a cohort of Ugandan women initiating option B+ for PMTCT. *PLOS ONE* 12(5): e0178297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178297>
- Martinson, N. A., Morris, L., Johnson, J., Cinza, G. E., Pillay, V., Ledwaba, J., Dhlamini, P., Cohen, S., Puren, A., Steyn, J., Heneine, W. & McIntyre, J. A. (2009). Mulheres expostas à dose única de nevirapina em gestações sucessivas: eficácia e resistência aos inibidores da transcriptase reversa não nucleossídeo. *AIDS* ; 23 (7): 809-16, 27 de abril.
- Pérez, L., Correa, C., Campos, Y. A., Alemán, J., González, I., Pérez, J., Martínez, P. A., Alvarez, A., Soto, Y., & Kourí, V. (2011). Drug-resistant HIV-1 in Cuban children and their seropositive mothers. *MEDICC review*, 13(2), 24–31. <https://doi.org/10.37757/MR2011V13.N2.7>
- Pimenta, A. T. M. & Quintana, S. M. (2015). Mutações de resistência em gestantes infectadas pelo HIV: uma revisão da literatura, *Ciência & Saúde*;8(3):137-145. <https://doi.org/10.15448/1983-652X.2015.3.20327>
- Puccini, L. R. S., Giffoni, M. G. P. Silva, L. F. Utagawa, C. Y. (2015). Comparativo entre as bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico com o foco na temática Educação Médica, *Cadernos UniFOA*, Volta Redonda, n. 28, p. 75-82, ago. <https://doi.org/10.47385/cadunifoa.v10.n28.301>
- Ramos, C. G. (2016). Mutações de Resistência Transmitida do Vírus da Imunodeficiência Humana aos Antirretrovirais: Prevalência e Impacto no Desfecho Viroológico, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Porto Alegre, Março.
- Reis, M. N. G. (2013). Resistência natural ao t-20 em gestantes infectadas pelo HIV-1 do Estado de Goiás. Universidade Federal de Goiás Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública. Goiânia.
- Samuel, R., Julian, MN, Paredes, R., Parboosing, R., Moodley, P., Singh, L., Naidoo, A., & Gordon, M. (2016). Resistência a drogas HIV-1 por sequenciamento ultra-profundo após curso curto de zidovudina, dose única de nevirapina e dose única de tenofovir com emtricitabina para prevenção da transmissão de mãe para filho. *Jornal de síndromes de imunodeficiência adquirida (1999)* , 73 (4), 384-389. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001116>
- Silva, M. O. (2014). Avaliação da prevalência de resistência transmitida aos antirretrovirais em indivíduos infectados pelo HIV-1 em Salvador- Bahia, Fundação Oswaldo Cruz, Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Salvador – BA.
- Souza, M. T., Silva, M. D. & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein.*;8(1 Pt 1):102-6.
- Ton, Q. & Frenkel, L. (2013). Resistência aos medicamentos para HIV em mães e bebês após o uso de anti-retrovirais para prevenir a transmissão de mãe para filho. *Curr HIV Res*; 11 (2): 126-36, mar.
- UNAIDS. Global HIV/Aids Response Epidemic update and health sector progress towards Universal Access Progress Report 2011.
- Valentim, M. (2006). Editorial. *O Brazilian Journal of Information Science (BJIS)*.V.0.N.0.jul/dez. <https://doi.org/10.36311/1981-1640.2006.v0n0.01.p1>
- Veloso, A. C. R., Fink, H. T. K. & Lima, L. M. P. (2010). Resistência genotípica do Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 aos antirretrovirais. *Com. Ciências Saúde.*;21(1):49-60.
- Verde, R. M. C. L., Oliveira, E. H. de, Costa, M. M. da, & Pavinatto, A. (2020). Caracterização epidemiológica do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 em gestantes de uma maternidade do Piauí, Brasil. *Research, Society and Development*, 9(4), e25942503. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2503>
- Vitiritti, B., Milanezi, N. J., Perez, A.I.A.L., Monteiro, D.R. & Figueiró F. E.A. (2013). Resistência a antirretrovirais nas gestantes infectadas pelo HIV: revisão sistemática. *Femina* , Janeiro/Fevereiro ,vol 41 ,n° 1.
- Zeh, C., Weidle, P. J., Nafisa, L., Lwamba, H. M., Okonji, J., Anyango, E., Bondo, P., Masaba, R., Fowler, M. G., Nkengasong, J. N., Thigpen, M. C. & Thomas, T. (2011). HIV-1 drug resistance emergence among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers during a single-arm trial of triple-antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission: a secondary analysis. *PLoS Med*;8(3):e1000430, Mar. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000430>