

Resposta terapêutica e principais mutações de resistência à TARV das crianças nascidas de mães HIV positivas em um centro de referência da cidade de Imperatriz-MA

Therapeutic response and main ART resistance mutations in children born by HIV-positive mothers in a referral center in the city of Imperatriz-MA

Respuesta terapéutica y principales mutaciones de resistencia a TAR en niños nacidos de madres VIH positivas en un centro de referencia de la ciudad de Imperatriz-MA

Recebido: 21/05/2024 | Revisado: 28/06/2024 | Aceitado: 27/07/2024 | Publicado: 30/07/2024

Saulo Almeida Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5055-3573>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: saulo.allmeida@outlook.com

Aldicléya Lima Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-2248>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: aldicleya@hotmail.com

Fabrcio Silva Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9549-0238>
Universidade Centro Universitário do Maranhão, Brasil
E-mail: fabriciosilvapessoa@hotmail.com

Matheus Durand Rodrigues Ribeiro Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-3522>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: matheusdurand01@gmail.com

Lucas Durand Rodrigues Ribeiro Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5370-4242>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: lucas.durand@discente.ufma.br

Emanuelle Cristine Medeiros Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9757-9883>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: emanuelle.cristine@discente.ufma.br

Hebert Do Nascimento Freitas Lago

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2139-6090>
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil
E-mail: hebert.freitas.lago@gmail.com

Resumo

Objetivo: Realizar um levantamento da resposta terapêutica e das principais mutações de resistência relacionadas ao uso da terapia antirretroviral em crianças nascidas de mães HIV positivas em um centro de referência na cidade de Imperatriz, MA. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, transversal, realizado no Hospital Regional Materno Infantil com abordagem quantitativa no período de 2006 a 2021. Utilizando-se dos prontuários dos pacientes, foi possível acessar o banco de dados do Ministério da Saúde através do site <https://laudo.aids.gov.br> para coletar o histórico terapêutico, carga viral e dados de genotipagem. **Resultados:** As 34 crianças selecionadas apresentaram uma média de idade de 8 anos, com um tempo médio de uso de tratamento antirretroviral de 5,83 anos. 100% das crianças usaram inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, 88,2% inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, 38,2% inibidores da proteases, 47% inibidores da integrase. Foram categorizadas 47,1% em sucesso terapêutico, 26,4% em falha terapêutica e 20,6% com resposta incompleta. 80% das mutações foram identificadas em (ITRN), 73,3% para (ITRNN), 46,7% para (IP) e 6,7% para (INI). **Conclusão:** O sucesso terapêutico das crianças deste estudo foi menor do que o relatado na literatura. A quantidade de crianças em sucesso terapêutico e as mutações identificadas destacam a necessidade de melhores estratégias para melhorar a adesão dos pacientes e otimizar o uso dos esquemas antirretrovirais.

Palavras-chave: Cooperação e adesão ao tratamento; Acúmulo de mutações; Infecções por HIV; Genótipo.

Abstract

Objective: To carry out a survey of the therapeutic response and the main resistance mutations related to the use of antiretroviral therapy in children born to HIV-positive mothers in a reference center in the city of Imperatriz, MA. **Method:** This is a retrospective, descriptive, cross-sectional study, carried out at the Regional Maternal and Child Hospital with a quantitative approach from 2006 to 2021. Using patient records, it was possible to access the Ministry of Health database through from the website <https://laudo.aids.gov.br> to collect therapeutic history, viral load and genotyping data. **Results:** The 34 children selected had an average age of 8 years, with an average time using antiretroviral treatment of 5.83 years. 100% of children used nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, 88.2% non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, 38.2% protease inhibitors, 47% integrase inhibitors. 47.1% were classified as therapeutic success, 26.4% as therapeutic failure and 20.6% as incomplete response. 80% of mutations were identified in (ITRN), 73.3% for (ITRNN), 46.7% for (IP) and 6.7% for (INI). **Conclusion:** The therapeutic success of the children in this study was lower than that reported in the literature. The number of children experiencing therapeutic success and the mutations identified highlight the need for better strategies to improve patient adherence and optimize the use of antiretroviral regimens.

Keywords: Treatment adherence and compliance; Mutation accumulation; HIV Infections; Genotype.

Resumen

Objetivo: Realizar un estudio de la respuesta terapéutica y las principales mutaciones de resistencia relacionadas al uso de terapia antirretroviral en niños nacidos de madres VIH positivas en un centro de referencia de la ciudad de Imperatriz, MA. **Método:** Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, realizado en el Hospital Regional Materno Infantil con enfoque cuantitativo desde el año 2006 al 2021. A partir de los registros de pacientes se pudo acceder a la base de datos del Ministerio de Salud a través del sitio web. <https://laudo.aids.gov.br> para recopilar antecedentes terapéuticos, carga viral y datos de genotipado. **Resultados:** Los 34 niños seleccionados tenían una edad promedio de 8 años, con un tiempo promedio de uso de tratamiento antirretroviral de 5,83 años. El 100% de los niños utilizaron inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, el 88,2% inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, el 38,2% inhibidores de la proteasa y el 47% inhibidores de la integrasa. El 47,1% se clasificó como éxito terapéutico, el 26,4% como fracaso terapéutico y el 20,6% como respuesta incompleta. El 80% de las mutaciones se identificaron en (ITRN), el 73,3% en (ITRNN), el 46,7% en (IP) y el 6,7% en (INI). **Conclusión:** El éxito terapéutico de los niños de este estudio fue inferior al reportado en la literatura. El número de niños que experimentan éxito terapéutico y las mutaciones identificadas resaltan la necesidad de mejores estrategias para mejorar la adherencia de los pacientes y optimizar el uso de regímenes antirretrovirales.

Palabras clave: Cumplimiento y adherencia al tratamiento; Acumulación de mutaciones; Infecciones por VIH; Genotipo.

1. Introdução

No mundo, no ano de 2019, conforme estimativas, 150 mil crianças foram infectadas com HIV. Esses números demonstram uma redução de 52% ao se comparar com o ano de 2010, entretanto, é quatro vezes mais do que o parâmetro estabelecido pela UNAIDS para 2018, que era de reduzir novas infecções infantis para menos de 40 mil. Além disso, a comunidade internacional tinha como meta, para 2020, distribuir a terapia antirretroviral para 1,4 milhão de crianças, mas somente 950 mil receberam (UNAIDS, 2020).

Em um outro cenário, as regiões brasileiras registraram queda na taxa de detecção de AIDS em menores de cinco anos ao se comparar o ano de 2010 com o de 2020. A maior redução foi apresentada pela região Centro-Oeste, enquanto a região Nordeste também teve uma redução expressiva de 68,5%. Além disso, essa taxa serve como indicador proxy (indicador indireto) para o monitoramento da transmissão vertical do HIV (Brasil, 2021).

Conquanto, as barreiras para o tratamento das crianças infectadas pelo HIV em terapia antirretroviral (TARV) permanecem e são inúmeras. O fato de, geralmente, a carga viral (CV) do HIV ser mais altas nas crianças, além de elas possuem uma baixa tolerância aos antirretrovirais, e uma maior complexidade na adesão e a exposição anterior à TARV por meio do tratamento das mães, potencializam o desenvolvimento mais acelerado de resistências a medicação em relação ao adulto (Rossouw et al, 2015).

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza 21 medicamentos. Eles são categorizados em seis classes diferentes, tendo como principais representantes e mais utilizados quatro dessas classes: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de

Nucleosídeos (ITRN) e Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN), que agem sobre o processo de replicação do RNA viral dentro do linfócito TCD4; Inibidores da Protease (IP), que agem se ligando a enzima que quebra as proteínas virais sintetizadas na célula hospedeira; e os Inibidores da Integrase (INI), que agem bloqueando a enzima que integraria o RNA viral no DNA da célula hospedeira (Brojan et al, 2020).

A distribuição do tratamento é realizada pelos programas de saúde pública, tendo como critério a inquietação com relação a seleção de cepas virais mutantes ligadas à resistência aos medicamentos, os quais podem levar ao insucesso virológico, resistência secundária e até mesmo a transmissão de cepas resistentes (Moura et al., 2015).

Quanto a adesão dos adultos a esses medicamentos, existem fatores que afetam negativamente esse processo. A visão discriminatória e estigmatizada da sociedade perante as pessoas que vivem com HIV (PVHIV) levam a alterações negativas no seu estado de humor. Em diversas conjunturas que envolvem pessoas que não sabem o diagnóstico dos indivíduos que vivem com HIV dificulta a tomada dos ARV, não somente pelo medo de ser visto, mas também pela possibilidade de ser alvo de discriminação ou de exclusão social (Rintamaki et al., 2019). Além disso, modificações na rotina de uma PVHIV leva a alterações no horário de ingestão dos medicamentos, o que aumenta a chance de irregularidade no tratamento (Zuge et al., 2020)

Nas crianças, a adesão a terapia antirretroviral oral enfrenta algumas particularidades. Nem toda criança consegue deglutir os comprimidos e cápsulas, em especial nas idades iniciais. Aliado a isso, o sabor desagradável dos xaropes e desconhecimento da criança do seu diagnóstico também exercem influência negativa na adesão (El-Rachidi et al, 2017; de Oliveira Braga et al, 2019).

Diante dos pacientes em tratamento com antirretrovirais (ARVs), a genotipagem se faz imprescindível, pois tem a função de verificar possíveis mutações genômicas do HIV-1. Nas crianças com HIV adquirido via transmissão vertical e nas gestantes é preconizado solicitar genotipagem antes mesmo de se iniciar a TARV (Brasil, 2019).

Com o aparecimento de mutações de resistência ao HIV, os medicamentos das primeiras gerações podem se tornar ineficazes e promoverem o aumento acentuado da carga viral (Azam et al, 2014). Posteriormente, com a fragilidade do sistema imunológico proveniente da diminuição acentuada de linfócitos TCD4, os pacientes ficam mais suscetíveis a infecções (Bhargava, 2014).

Além disso, diversos estudos têm demonstrado que as mutações de resistências à TARV foram causadas por pressão seletiva de medicamentos, alta variabilidade do vírus, baixa adesão ao medicamento, interação entre medicamentos e fatores farmacocinéticos (Hou et al, 2015).

Objetivando traçar a distribuição das respostas terapêuticas e as principais mutações de resistência à TARV das crianças nascidas de mães HIV positivas, o presente estudo apresenta seu problema em forma de pergunta: Quais as principais mutações de resistência à TARV que acometem as crianças nascidas de mães HIV positivas no Hospital Regional Materno Infantil da cidade de Imperatriz- MA? Desse modo, para que esse questionamento seja respondido de maneira satisfatória, alguns objetivos específicos do estudo precisam ser elucidados. Com isso, além da identificação das mutações, conhecer o perfil sociodemográfico das mães e das crianças acompanhadas no centro de referência e quantificar o tipo de resposta terapêuticas das crianças à TARV por meio da carga viral, se faz necessário. Use o parágrafo como modelo

2. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal, embasado na obra de Toassi e Petry (2021), realizado no Hospital Regional Materno Infantil com abordagem quantitativa. Os dados foram obtidos através de um estudo mais abrangente, já em andamento, intitulado:” Filogenia molecular, filodinâmica, filogeografia e análise de resistência dos subtipos

B, F e C do HIV-1 em pares mães-filhos no Nordeste do Brasileiro”. Com coleta de dados realizada de janeiro a março de 2022 no município de Imperatriz.

Quanto a busca dos dados dos paciente foi seguido os seguintes passos; 1º) Consulta aos dados secundários, de prontuários dos serviços hospitalares e ambulatoriais, onde os pacientes são acompanhados; 2º) Definir o período de seleção dos dados 2006-2021; 3º) Realizar o levantamento dos pares mães-filhos, com diagnóstico de HIV, com filhos infectados por transmissão vertical; 4º) Selecionar a quantidade de pares mães-filhos infectados que realizaram acompanhamento; 5º) Extrair os dados epidemiológicos e clínicos contido nos prontuários 6º) Acessar ao banco de dados do Ministério da Saúde, por meio do endereço eletrônico <https://laudo.aims.gov.br>, através de um profissional autorizado, com o fito de colher a genotipagem, exame de carga viral e histórico terapêutico, tanto da mãe como do filho; 7º) Realização da impressão dos exames das crianças e das mães selecionados para posterior análise. 8º) Definiu-se a análise da resposta terapêutica tomando como base as duas últimas cargas virais dos pacientes.

Os critérios de inclusão dos participantes na pesquisa foram ter simultaneamente: diagnóstico de HIV como preconizado pelo Ministério da Saúde; estar em acompanhamento especializado na unidade de referência selecionada para o estudo; compor o binômio mãe e filho, cujo filho tenha sido infectado por transmissão vertical.

Quanto aos critérios de exclusão os seguintes critérios foram impostos: 1) pacientes que iniciaram o acompanhamento e não deram seguimento; 2) pacientes que foram transferidos para outras localidades; 3) Crianças que foram a óbito.

Foram identificados 126 pacientes, sendo que 14 foram excluídos por terem sido transferidos para outras localidades e 21 pares devido ao óbito da criança, restando apenas 34 pares mães e filhos selecionados. A amostragem é considerada não probabilística e não possui análise estatística devido ao tamanho reduzido da amostra. Após isso, foi feita a análise quantitativa de alguns aspectos: (1) Dados sociodemográficos das mães: raça, faixa etária, grau de escolaridade e cidade de origem; (2) Dados epidemiológico e clínico das crianças, como: faixa etária, tempo de uso da TARV, sexo, classes de ARVs utilizadas e cidade de origem; (3) Carga viral das mães e das crianças; (3) frequência das diferentes classes de terapia antirretroviral; (4) As mutações encontradas nas genotipagem; (5) O histórico terapêutico do binômio mãe e filho.

Aspectos éticos

O estudo obteve parecer (nº 5.1801.229) favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco. Foram respeitados os aspectos éticos sobre pesquisas realizadas com seres humanos contemplando a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil (Brasil, 2012).

Definições do estudo

Para este estudo, foram consideradas as seguintes definições com relação a carga viral nas crianças e adolescentes:

Sucesso terapêutico: o sucesso terapêutico é definido como a não detecção da carga viral em exames consecutivos (Ministério da Saúde, 2019).

Falha virológica: que consiste em um tipo de falha terapêutica, é a não supressão viral ($CV > 50$ cópias/mL). A falha deve ser confirmada por dois testes de CV consecutivos, com intervalo mínimo de quatro semanas de coleta entre eles (Ministério da Saúde, 2019).

Resposta incompleta: existem duas situações que pode se considerar resposta incompleta à TARV: a primeira é diminuição $< 1 \log_{10}$ no número de cópias/mL de RNA-HIV após oito a 12 semanas de TARV ou na segunda situação, que é $CV-HIV > 50$ cópias/mL após seis meses de tratamento (Brasil, 2019).

Nos adultos:

Sucesso terapêutico é definido como a não detecção da carga viral sustentada, em pelo menos 2 exames consecutivos (Ministério da Saúde, 2019).

Falha terapêutica: é definida como o principal parâmetro para caracterizar a falha da TARV é a falha virológica, isto é, CV-HIV detectável após seis meses do início ou da modificação do tratamento, ou rebote da CV-HIV em indivíduos que haviam atingido supressão viral (Brasil, 2014).

Tempo de uso da TARV: foi calculado por meio da subtração da última medicação usada conforme o histórico terapêutico (em meses) do participante e a idade (em meses) de início do tratamento, sendo esses dados transformados posteriormente em anos.

Genotipagem:

Interpretação de mutações de Resistência: O parecer das mutações detectadas nas genotipagens foram avaliadas com base nas regras definidas pelo algoritmo brasileiro de genotipagem da RENAGENO, atualmente na versão 14, de dezembro de 2014. As mutações constantes neste algoritmo são:

Mutações de resistência para Inibidores da TR análogos de nucleosídeos: Possuíam alterações associadas com resistência à classe nos códons: 40, 41, 44, 50, 65, 67, 69, 70, 74, 75, 115, 116, 118, 151, 157, 179, 184, 208, 210, 211, 214, 215, 219.

Mutações induzidas pelos ITRN timidínicos AZT e d4T (thymidine associated mutations, TAM): emergem em 2 padrões principais de combinações: as TAM do tipo 1, as mais comuns são: M41L, L210W e a T215Y e a do tipo 2: D67N, K70R, T215F e a K219Q/E (Brasil, 2021).

Mutações de resistência para Inibidores da TR não análogos de nucleosídeos: tem mutações com resistência à classe: códons 90, 98, 100, 101, 103, 106, 108, 138, 179, 181, 188, 190, 225, 227, 230.

Mutações de resistência para inibidores da protease: resistência a esta classe de drogas em 32 posições: 10, 11, 13, 15, 16, 20, 24, 32, 33, 35, 36, 37, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 55, 58, 60, 62, 63, 69, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 82, 83, 84, 85, 88, 89, 90, 91 e 93.

3. Resultados

Foram identificadas 34 mulheres com 34 gestações. As gestantes examinadas eram adultas jovens, faixa etária entre 14 e 36 anos no momento do parto, com média de 26,5 anos e desvio padrão de 5,96. Destas, 5 gestantes tinham menos de 20 anos, 18 entre a faixa etária de 20-29 anos e 11 entre a faixa etária 30-39. No que tange a escolaridade, 47,1% das mulheres afirmaram no momento do preenchimento do prontuário que possuíam mais de 8 anos de formação, 38,2% menos de 8 anos, e 14,7% analfabetas. Averiguou-se também a cor de pele, na qual houve uma predominância da cor parda com uma representação de 67,6%, preta logo em seguida com 23,6% e a por último a cor branca com 8,9%. Outro fator analisado foi a cidade de origem dessas gestantes, 79,4% eram de outro município e apenas 20,6% eram de Imperatriz. A distribuição das características sociodemográficas se encontra na Tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas das mães, relacionadas com transmissão vertical, atendidas nos serviços de referência em IST/Aids da cidade de Imperatriz.

Variáveis sociodemográficas	N:34	%	\bar{X}	S
Faixa etária (anos) no momento do parto				
Menos de 20	5	14,7		
20-29	18	52,9		
30-39	11	32,4		
40-49	0	0		
Média de idade			26,5	
Desvio padrão				5,96
Cor de pele				
Branca	3	8,9		
Preta	8	23,5		
Parda	23	67,6		
Escolaridade				
Não Alfabetizado	5	14,7		
≤ 8 anos	13	38,2		
>8 anos	16	47,1		
Ignorado				
Cidade de origem				
Imperatriz	7	20,6		
Outros municípios	27	79,4		

Fonte: Autores.

No que concerne as crianças, 55,9% são do sexo masculino e 44,1% são do sexo feminino. Apresentaram uma média de idade de 8 anos, com uma amplitude [1,16], desvio padrão de 3,747, com 4 crianças possuindo menos do que 6 anos, 19 na faixa de 6-10 anos e 11 com mais de 10 anos. O tempo médio de uso da TARV foi de 5,83 anos conforme se destaca na Tabela 2. Tendo como destaque nas classes que 100% das crianças usaram ITRN, 88,2% ITRNN, 38,2% IP e 47% INI.

Tabela 2 - Características sociodemográficas, tempo de uso da TARV e a frequência das classes antirretrovirais utilizadas pelas crianças em acompanhamento no centro de referência de Imperatriz-MA.

Características das crianças	N:34	%	\bar{X}	S
Faixa etária(anos) atual				
0-5	6	17,6		
6-10	17	50		
11-18	11	32,4		
Média de idade			8	
Desvio padrão				3,747
Sexo				
Masculino	19	55,9		
Feminino	15	44,1		
Cidade de origem				
Imperatriz	7	20,6		
Outros municípios	27	79,4		

Tempo de uso(anos) da TARV		
0-4	12	35,3
5-9	20	58,8
10-15	2	5,9
Média do tempo		5,83
Desvio padrão		2,455
Classes de ARVs utilizados		
ITRN	34	100
ITRNN	30	88,2
IP	13	38,2
INI	16	47

Fonte: Autores.

Na amostra dos filhos, foram identificados 47,1% em sucesso terapêutico, 26,4% em falha terapêutica e 20,6% com resposta incompleta. Quanto as mães, 44,1% apresentavam sucesso e falha, 11,8% não possuíam carga viral na base de dados para que se pudesse avaliar a resposta terapêutica.

Tabela 3 - Frequência da resposta terapêutica das mães e das crianças em tratamento.

Resposta terapêutico: filhos	N:34	%
Falha terapêutica	7	20,6
Sucesso terapêutica	16	47,1
Resposta incompleta	11	26,4
Resposta terapêutico: mães		
Falha terapêutica	15	44,1
Sucesso terapêutica	15	44,1
Dados ausentes	4	11,8

Fonte: Autores.

Dos 34 pares, 25 pacientes (20 crianças e 5 mães) realizaram a genotipagem, das 20 crianças, 20% (n=4) dos exames não demonstram nenhum tipo de mutação e 1 deles apresentou resultado indeterminado, devido à ausência da amplificação do RNA viral ou DNA proviral decorrente da insuficiência de material genético na amostra ou inespecificidade no anelamento de primers pela diversidade genética do vírus. Foram encontradas mutações em 3 genotipagens das mães, porém nenhuma delas promoveu resistência.

As classes nas quais se identificaram mutação de resistência foram nas associadas ao Inibidor Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo, Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos, Inibidores de Protease e Inibidores da Integrase. Sendo destas, no grupo das crianças, 80% identificadas em ITRN, 73,3% para ITRNN, 46,7% para IP e 6,7% para INI. Já quanto ao grupo das gestantes, apenas foram identificadas mutações na classe ITRN e IP, com uma frequência de 20% e 40% respectivamente, mas sem afetar a resistência das pacientes quanto ao uso da ARV.

Dentro das classes tiveram modificações que apresentaram um destaque maior, nas relacionadas com ITRN, a mutação M184V foi encontrada em 83,3%, nos ITRNN, a K103N se apresentou 36,4% das vezes, nos IP, o polimorfismo I93L se apresentou em 71,5%, conforme a Tabela 4.

Tabela 4 - As principais mutações de resistência à terapia antirretroviral identificada nas crianças separada por classe de medicamento.

	Mutação ITRN 80(%)	Mutação ITRNN 73,3 (%)	Mutação IP 46,7(%)	Mutação INI 6,7(%)
Principais mutações	M184V 83,3%	K103N 36,4%	I93L 71,5%	G140S 50%
	K70R 25%	V108I 18,2%	V3I 42,9%	Q148H 50%
	K219Q 8,3%	A98G 18,2%	L10I 14,3%	G16E 50%
	T69N 16,7%	Y181C 27,3%	R41K 71,5%	E35D 50%
	V118I 8,3%	G190A 18,2%		I62V 50%
	T215F 8,3%	Y188L 9,1%		H69R 50%
	K219E 8,3%	M46L	9,1%	

Fonte: Autores.

4. Discussão

No presente estudo, houve um predomínio da baixa escolaridade materna, uma vez que o grupo das mães analfabetas ou com até 8 anos de ensino representou 52,9%. Consoante a isto, um estudo realizado na cidade de Niterói constatou que a maior parte das gestantes com HIV atendidas no hospital municipal tinha interrompido sua formação antes de completar o primeiro grau (Campos, 2019).

Entretanto, em outro trabalho, apesar de a escolaridade das gestantes possuir uma concentração maior entre as que cursaram da 4ª a 7ª série incompleta (49,6%), a escolaridade segue a inclinação nacional com a prevalência de mulheres com ensino fundamental incompleto (Ribeiro, 2021).

Conhecimento da infecção, maior nível de escolaridade, maior número de consultas de pré-natal e a chance de realização dos exames sorológicos para HIV e outra ISTs são diretamente proporcionais (Veloso et al., 2008; Costa et al., 2011). Isso sugere que a qualidade do tratamento da criança também é afetada por este cenário, uma vez que a criança depende da mãe para a ingestão do medicamento em horários corretos e para comparecer as consultas.

Diante desta perspectiva, sabe-se que é recomendado, nas crianças de 0 a 1 ano de idade, o cuidado exclusivo dos pais com auxílio das orientações do farmacêutico. Entre 1 a 3 anos são capazes de compreender explicações simples e de forma. Entre 3 a 5 anos de idade possuem categoria dita como dinâmica e estão inseridas em “pensamentos mágicos” o que as torna parte importantes do processo. Entre 6 a 12 anos, possuem capacidade cognitivas e lógicas, tornando aptas a entender conceito e já podem auxiliar no tratamento de forma mais direta (El-Rachidi et al., 2017).

Já no quesito idade materna, os dados que se destacaram foram a média de idade 26,5 anos e a faixa de 20-29 com 52,9%. Outrossim, 3 gestantes possuíam menos de 18 anos no momento do parto. Esses valores se assemelham ao encontrado na literatura, 52,2% das gestantes atendidas em uma maternidade no Macapá estavam na faixa etária de 20-29 anos (Teixeira et al, 2020). Outro estudo em gestantes com HIV acompanhadas no pré-natal encontrou média de idades de aproximadamente 27 anos (Carvalhos, 2014).

Diante deste contexto, é importante destacar os principais fatores relacionados a má adesão das adultas jovens. Tal processo envolve aspectos como o medo de adoecer, da morte física e social, da rejeição de pessoas amadas, bem como o medo da discriminação e do estigma (Costa, 2019). Como isso, sugere-se que o tratamento das crianças também seja afetado,

haja vista que a mãe é a principal responsável por cuidar dos filhos.

A cor parda e preta foram as que obtiveram a maior representação entre as gestantes contaminadas. Em um estudo a nível nacional, no período de 2010 a 2015, a maior parte das gestantes com HIV eram consideradas não brancas (Negros, pardas, amarelas e indígenas) (Bernardes, 2015). No estado de Santa Catarina, a cor das gestantes expostas ao HIV na sua maioria foi preta (78,8%) seguido de amarela (10,3%), indígena (9,1%) branca (7%) (Menezes, 2019). Fica evidente, portanto, que mesmo em uma região com a predominância da cor branca e com características sociodemográficas bastante distintas da região sul maranhense, as gestantes contaminadas possuíam na sua maior parte a cor preta., evidenciando a relevância deste dado.

Uma possível explicação para regiões tão distintas, com predominância diferente da cor branca na população em geral, e mesmo assim a cor negra ser a mais prevalente é devido ao fato de que a maior parte dos negros têm condições socioeconômicas mais baixas. Conforme os dados nacionais negros são 78% entre os mais pobres e somente 25% entre os mais ricos. No ano de 2016, foi demonstrado que entre os 10% mais pobres da população brasileira, 78,5% são negros (pretos ou pardos) (IBGE, 2016).

Desse modo, o fator econômico pode se tornar um empecilho a realização das consultas periódicas, em adquirir alimentação e na obtenção de medicamentos ARVs (Van Wyk, 2019). Todos esses fatores junto com o fato de boa parte das mães e das crianças serem de outros municípios (79,4%), o que aumenta o custo de deslocamento, contribuem para possibilidade de má adesão e conseqüentemente de falha terapêutica.

Quanto ao grupo das crianças, em um hospital municipal de Florianópolis, os pacientes Infantojuvenis com idade entre 8 e 15 anos que vivem com HIV possuem uma média de tempo de tratamento de 8,76 anos (Jacinto, 2018). Segundo Nunes (2019), O tempo de uso de TARV apresentou média de 4,81 anos \pm 3,65, com mínimo de 1 e máximo de 13 anos. Apesar dessas duas literaturas possuírem médias relativamente diferentes, elas são maiores que 4, assim como a do presente estudo (5,83). Existe uma grande probabilidade de incidência acumulada de resistência e falência virológica aumentada, quando há um tempo de uso de TARV maior do que 4 anos (Rojas, 2018; Judd, 2017).

Em adolescentes com HIV, em termos de sucesso terapêutico com supressão sustentada da carga viral, a taxa foi de 75,7% e em falha 24,3% (Volcan, 2018). Informações obtidas no prontuário de crianças e adolescentes com HIV, indicaram que 85,0% não possuíam falha terapêutica e 15% possuíam (Nunes, 2019).

Em nosso estudo, 47,1% das crianças apresentaram sucesso terapêutico e 26,4% em falha. O sucesso terapêutico das crianças teve números bem próximos dos das mães, indicando que de fato tem uma relação entre a adesão das mães e das crianças. Na literatura foi encontrado números mais expressivos em relação ao sucesso terapêutico, possivelmente, isso se deve as diferenças metodológicas no que tange a classificação da resposta terapêutica em apenas falha e sucesso, enquanto que no presente estudo, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, a resposta incompleta foi incluída e a baixa adesão ao tratamento da amostra.

Além dos elementos já descritos no presente estudo, os fatores que interferem na adesão das crianças são: sabor desagradável dos xaropes, esquecimento da administração dos medicamentos no horário correto, falta às consultas periódicas no serviço e desconhecimento da criança do seu diagnóstico (de Oliveira Braga et al, 2019).

Com relação as alterações genotípicas a presença da valina no códon 184 está relacionada a variação na suscetibilidade a outros ITRN (Miller, 1998). A mutação M184V é adquirida por paciente que utilizam Lamivudina (3TC) e Entricitabina (FTC) com um alto grau de resistência fenotípica, reduzindo de forma acentuada suas atividades. Além disso, promove uma pequena resistência cruzada ao Abacavir (Wensing, 2015).

Neste estudo 83,3% das crianças com mutação nos ITRN possuíam alteração no códon 184. Analisando a ocorrência da mutação sobre o número total de crianças foi de 67%. Como a classe dos ITRN era a TARV mais utilizada é esperado que

ela seja a que possui mais mutações.

A mutação de resistência mais frequentemente encontrada para os ITRN em crianças na costa do marfim foi a M184V presente em 88% (Camara-Cisse, 2021) Em outro estudo com crianças, adolescentes e gestantes, 76,6% das crianças tinham mutação no M184V (Yendewa, 2021).

Mutações a Análogos Timidínicos (TAM) - M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F e K219Q/E – reduzem a sensibilidade a todos ITRN, com maior impacto à medida que há acúmulo destas mutações (Hallal, 2019). Principalmente em relação Zidovudina (AZT), Tenofovir (TDF) e Estavudina (D4T) (Tien et al, 2019).

Neste artigo foi encontrado no grupo das TAMs a K70R foi a mais comum (25%), logo após veio a T69N com 16,7% e com 8,3% a K219Q, T215F e K219E. Na literatura, foram encontrados dados semelhantes, K70R foi a mutação mais comum (37.2%), seguida da D67N, T215F e T69N (27.9%, 27.9% e 25.6%, respectivamente) (Tien et al, 2019).

Este artigo demonstrou que as mutações mais frequentes em relação aos ITRNN foi a K103N e Y181C, dados consoantes com a literatura. No Amazonas, 63,4% dos pacientes com resistência aos ITRNN possuíam a mutação K103N (Chaves, 2021).

Como protagonistas em reduzirem a suscetibilidade do vírus aos fármacos como Efavirenz e Nevirapina, aparecem as mutações, K103N e G190A. E em relação a mutação Y181C, ela reduz a suscetibilidade viral aos fármacos de segunda geração, a ETV e RPV (Johnson et al, 2011; Wang et al, 2014).

No presente estudo, os inibidores de protease tiveram uma mutação mais recorrente, que foi a I93L. Esta alteração é considerada um polimorfismo, pois possui uma maior facilidade em surgir, porém não possui nem um significativo impacto clínico (Vidal et al, 2011).

Segundo Tanikawa (2011), mutações associadas com resistência *in vitro* e/ou *in vivo* aos inibidores de integrase foram relatadas, como K156N (14,3%), V151I (10,7%), T206S (10,7%), V165I (7,1%), S119G (7,1%), S230N (7,1%), M154L (7,1%), V54I (3,6%) S119R (3,6%), G163K (3,6%), R20K (3,6%) e T112I (3,6%). Entretanto no presente estudo não foi encontrado nenhuma mutação de resistência nas crianças.

Conforme visto na literatura, os Inibidores de integrase são as drogas que possuem uma maior eficácia. Três fatores são elencados como responsáveis: alta potência, alta barreira genética e a sua grande tolerabilidade. O principal exemplo é o Dolutegravir (DTG) primeira escolha em diversos guidelines, não é diferente no Brasil (Guimarães et al, 2022).

O Dolutegravir (DTG) não somente possui alta potência antiviral para os vírus do tipo selvagem, mas também tem uma inibição mais rápida da replicação viral, superando os inibidores de integrase de primeira geração (Kandel; Walmsley, 2015). Dessa maneira, sugere-se que o presente estudo não apresentou mutações em relação aos inibidores da integrase, devido a todos esses fatores elencados pela literatura.

5. Conclusão

No presente estudo se consegue observar que as mães das crianças com HIV, possuem um perfil sociodemográfico consoante com a literatura ao apresentarem uma predominância de baixa escolaridade, etnia negra e com faixa etária no grupo dos adultos jovens.

Quanto as crianças, elas apresentaram uma média de idade de 8 anos, um tempo de uso médio da TARV de 5,83 anos e predomínio do sexo masculino. Residindo majoritariamente fora do município de Imperatriz, juntamente às suas mães.

O sucesso terapêutico das crianças apresentado no estudo foi expressivamente menor do que o encontrado na literatura, demonstrando uma possível falta de adesão ao tratamento, pois esta é a principal causa para uma falha no tratamento.

As mães apresentaram uma porcentagem de falha terapêutica semelhante aos dos filhos, demonstrando a semelhança na conduta quanto a utilização TARV.

Nesse contexto, as principais mutações encontradas nas crianças foram a M184V, K70R, T69N, K103N e a Y181C.

Dessa maneira, a compreensão da quantidade de crianças em sucesso terapêutico e o número de mutações, são guias, não somente para uma melhor adoção de estratégias que busquem desenvolver a adesão para esses pacientes, mas também para uma melhor utilização dos esquemas antirretrovirais.

Por fim, em futuras pesquisas, seria positivo a realização de estudos longitudinais que acompanhem as crianças nascidas de mães HIV positivas ao longo do tempo para observar a evolução das mutações de resistência à TARV. Além disso, seria benéfico expandir a amostra para incluir diferentes regiões geográficas e contextos socioeconômicos, a fim de avaliar a generalizabilidade dos achados. Investigações adicionais que explorem intervenções específicas para mitigar essas mutações e melhorar as respostas terapêuticas também são recomendadas. Esses estudos futuros poderiam proporcionar uma compreensão mais aprofundada e contribuir para a formulação de políticas de saúde mais eficazes.

Referências

- Acinto, R. S. (2018). *Fatores associados com os parâmetros da impedância bioelétrica (BIA) em crianças e adolescentes que vivem com HIV: estudo "Saúde Positiva"*. [Dissertação Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina] <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/198229>
- Azam, M., Malik, A., Rizvi, M., & Rai, A. (2014). Trends of drug-resistance-associated mutations in the reverse transcriptase gene of HIV type 1 isolates from North India. *Archives of virology*, 159(4), 719-725. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-013-1889-y>
- Bernardes, J. P. R. A. *Perfil epidemiológico de gestantes com HIV no período de 2010 a 2015 no Brasil*. [Trabalho de Conclusão de Curso, Centro de Ensino Unificado de Brasília] <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13054>
- Bhargava, M., Cajas, J. M., Wainberg, M. A., Klein, M. B., & Pai, N. P. (2014). Do HIV-1 non-B subtypes differentially impact resistance mutations and clinical disease progression in treated populations? Evidence from a systematic review. *Journal of the International AIDS Society*, 17(1), 18944. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.1.18944>
- Brasil. (2012). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. *Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos*. Resolução 466. Brasília. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. (2021). *Boletim Epidemiológico de HIV/Aids 2021*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2021>
- Brasil. Ministério da Saúde: Programa Nacional DST/AIDS (2014). *Algoritmo brasileiro RENAGENO 2014*. <http://algoritmo.aids.gov.br/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST/Aids. *Manual quebrando a resistência*. (2021). https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_quebrando_a_resistencia.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. (2019). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infecao-pelo-hiv-em-criancas-e-adolescentes>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. (2010). *Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes: manual de bolso*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2010/recomendacoes-para-profilaxia-da-transmissao-vertical-do-hiv-e-terapia-antirretroviral-em-gestantes>
- Brojan, L. E. F., Marca, L. M., Dias, F. A., & Rattmann, Y. D. (2020). Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. *Einstein (São Paulo)*, 18. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4995
- Camara-Cisse, M., Djohan, Y. F., Toni, T. D. A., Dechi, J. J. R., N'din, J. L. P., Lohoues, E. E., Absalome, A. A., Gogbe, L. O., Brou, E., Flore, F., Mansour, F. A., Aby, R., Kouakou, K. & Chenal, H. (2021). Determination of reverse transcriptase inhibitor resistance mutations in HIV-1 infected children in Côte d'Ivoire. *Genome*, 64(4), 347-354. <https://doi.org/10.1139/gen-2020-0112>
- Campos, D. P. (2019). *Perfil epidemiológico de gestantes com HIV positivo e a transmissão vertical em um hospital municipal de Niterói*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense]. <https://app.uff.br/riuff/handle/1/10390>
- Caron-Debarle, M., Lagathu, C., Boccara, F., Vigouroux, C., & Capeau, J. (2010). HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends in molecular medicine*, 16(5), 218-229. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.03.002>
- Chaves, Y. O. (2021). *Diversidade genética do HIV-1 e mutações de resistência adquiridas em pessoas vivendo com HIV* (Tese de Doutorado, Instituto Oswaldo Cruz). <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/50689>

- Costa, M. C. O., Santos, B. C., Souza, K. D., Cruz, N. L. D. A., Santana, M. C., & Nascimento, O. D. (2011). HIV/AIDS e sífilis entre gestantes adolescentes e adultas jovens: fatores de exposição e risco dos atendimentos de um programa de DST/HIV/AIDS na rede pública de saúde/SUS, Bahia, Brasil. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 35(1), 179-185. IBGE. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2011.v35.n0.a155>
- Costa, V. T., & Meirelles, B. H. S. (2019). Adesão ao tratamento dos adultos jovens vivendo com HIV/aids sob a ótica do pensamento complexo. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 28. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0016>
- da Silva Carvalho, C. F., & Silva, R. A. R. (2014). Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres soropositivas em um pré-natal de alto risco. *Cogitare Enfermagem*, 19(2). <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v19i2.36981>
- de Oliveira Braga, D. A., da Silva Prado, R. M., de Oliveira Vasconcelos, L. M., dos Santos, C. R. B., Braga, J. D. O., & Barros, K. B. N. T. (2019). Adesão de crianças com hiv/aids à terapia antirretroviral: perfil do cuidado, fatores interferentes e implantação de estratégias. *Revista Expressão Católica Saúde*, 4(1), 15-25. <http://dx.doi.org/10.25191/recs.v4i1.2218>
- El-Rachidi, S., Laroche, J. M., & Morgan, J. A. (2017). Pharmacists and pediatric medication adherence: Bridging the gap. *Hospital pharmacy*, 52(2), 124-131. <https://doi.org/10.1310/hpj5202-124>
- Guimarães, T. F., Cabral, C. X., de Albuquerque, M., Guilarde, A. O., Camargo, D. G., Coutinho, J. V. S. C., Rosa, P. W. & Batista, V. B. D. (2022). Perfil de resistência aos inibidores de integrase em adultos expostos ao raltegravir em um serviço de referência do estado de goiás. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102141. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102141>
- Hallal, R. C. (2019). Associação da mutação K65R com Subtipo C do HIV-1 em pacientes com falha virológica no Brasil: um estudo transversal do Sistema Nacional de Genotipagem (SISGENO). [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul]. <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/207707>
- Hou, L. J., Wang, H. W., Duan, S. P., Zhuo, Y., Zhou, Y. C., Wu, H. J., & Shen, B. S. (2015). The prevalence and determinants of drug-resistance-associated mutations in the HIV-1-infected MSM population of Henan Province in China. *Archives of virology*, 160(8), 205-2061. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-015-2481-4>
- Johnson, V. A., Calvez, V., Günthard, H. F., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R., Wensing, A. M. & Richman, D. D. (2011). 2011 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in antiviral medicine*, 19(4), 156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148877/>
- Johnson, V. A., Calvez, V., Günthard, H. F., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R. W., Wensing, A. M. & Richman, D. D. (2013). Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Topics in antiviral medicine*, 21(1), 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148891/>
- Judd, A., Lodwick, R., Noguera-Julian, A., Gibb, D. M., Butler, K., Costagliola, D., Sabin, C., Van Sighem, A., Ledergerber, B., Torti, C., Mocroft, A., Podzamczak, D., Dorruci, M., De Wit, S., Obel, N., Dabis, F., Cozzi-Lepri, A., García, F., Brockmeyer, N. H. & Wyss, N. (2017). Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV medicine*, 18(3), 171-180. <https://doi.org/10.1111/hiv.12411>
- Kandel, C. E., & Walmsley, S. L. (2015). Dolutegravir—a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug design, development and therapy*, 9, 3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84850>
- Menezes, C. A., & Correia, M. C. (2019). Prevalência da transmissão vertical de HIV no estado de Santa Catarina nos anos de 2007 a 2017. *Enfermagem-Tubarão*. [Trabalho de Conclusão de Curso, da Universidade do Sul de Santa Catarina] <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/4875>
- Miller, V., Stürmer, M., Staszewski, S., Gröschel, B., Hertogs, K., de Béthune, M. P., Pauwels, R., Harrigan, P. R., Bloor, S., Kemp, S.D. & Larder, B. A. (1998). The M184 V mutation in HIV-1 reverse transcriptase (RT) conferring lamivudine resistance does not result in broad cross-resistance to nucleoside analogue RT inhibitors. *Aids*, 12(7), 705-712. https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1998/07000/Reductions_in_HIV_1_disease_progression_for.00006.aspx?casa_token=KjwLBrCpK2kAAAAA:Sul6bg_OV4Gj2Ezz2etHNSBffkFpQkwOOi8Hal1tKLYTAPtVmgVhLi1fDmchPaRGiok4ZDKJE11697BfAfZO U8-dDY
- Moura, M. E. S., da Guarda Reis, M. N., Lima, Y. A. R., Eulalio, K. D., Vaz Cardoso, L. P., & Stefani, M. M. A. (2015). HIV-1 transmitted drug resistance and genetic diversity among patients from Piauí State, Northeast Brazil. *Journal of medical virology*, 87(5), 798-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.24087>
- Nunes, S. D. (2019). *Perfil de resistência genotípica aos antirretrovirais em crianças e adolescentes que vivem com HIV em um hospital de referência da Região Sul do Brasil*. [Trabalho de Conclusão de Curso, da Universidade do Sul de Santa Catarina]. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/9322>
- Ribeiro, R. H. F. (2021). Vigilância da criança exposta ao HIV no município De Porto Alegre: análise de gestantes com HIV e crianças expostas à transmissão vertical nas diferentes gerências distritais de Porto Alegre. *Saúde em Redes*, 7(3), 229-240. <https://doi.org/10.18310/2446-4813.2021v7n3p231-241>
- Rintamaki, L., Kosenko, K., Hogan, T., Scott A. M., Dobmeier, C., Tingué, E., & Peek, D. (2019). The Role of Stigma Management in HIV Treatment Adherence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 16(24), 5003. <https://doi.org/10.3390/IJERPH16245003>
- Rojas Sanchez, P., Domínguez, S., Jimenez De Ory, S., Prieto, L., Rojo, P., Mellado, P., Navarro, M., Delgado, R., Ramos, J.T. & Holguín, Á. (2018). Trends in drug resistance prevalence, HIV-1 variants and clinical status in HIV-1-infected pediatric population in Madrid: 1993 to 2015 analysis. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(3), e48-e57. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001760>
- Rossouw, T. M., Feucht, U. D., Melikian, G., Van Dyk, G., Thomas, W., du Plessis, N. M., & Avenant, T. (2015). Factors associated with the development of drug resistance mutations in HIV-1 infected children failing protease inhibitor-based antiretroviral therapy in South Africa. *PLoS One*, 10(7), e0133452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133452>
- Tanikawa, A. A. (2011). *Avaliação da resistência primária aos inibidores de integrase em pacientes soropositivos para o HIV-1*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista] <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/88084>

- Teixeira, S. P., de Aguiar, D. S., Nemer, C. R. B., & de Oliveira Menezes, R. A. (2020). Perfil epidemiológico de gestantes com HIV admitidas em uma maternidade de referência no Amapá. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(2), e2543-e2543. <https://doi.org/10.25248/reas.e2543.2020>
- Tien, T. V., Pho, D. C., Le Thu Hong, H. P. B., & Le Van Nam, P. N. H. (2019). Antiretroviral drug resistance mutations among patients failing first-line treatment in Hanoi, Vietnam. *Infection and Drug Resistance*, 12, 1237. <https://doi.org/10.2147/IDR.S196448>
- Toassi, R. F. C., & Petry, P. C. (2021). *Metodologia científica aplicada à área da Saúde*. Editora da UFRGS
- UNAIDS. (2021). Estatísticas Globais Sobre HIV 2021. *Resumo Global da Epidemia de Aids*. <https://unaids.org.br/estatisticas/>
- UNAIDS. (2020). *Progress towards the start free, stay free, AIDS free targets*. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report>
- Van Wyk, B., & Moomba, K. (2019). Social and economic barriers to adherence among patients at Livingstone General Hospital in Zambia. *African Journal of Primary Health Care and Family Medicine*, 11(1), 1-6. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v11i1.1740>
- Vidal, J. E., Freitas, A. C., Song, A. T., Campos, S. V., Dalben, M., & Hernandez, A. V. (2011). Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(3), 245-248. [https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70183-0](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70183-0)
- Veloso, V. G., Portela, M. C., Vasconcellos, M. T., Matzenbacher, L. A., de Vasconcelos, A. L. R., Grinsztejn, B., & Bastos, F. I. (2008). HIV testing among pregnant women in Brazil: rates and predictors. *Revista de saude publica*, 42(5), 859867. <https://www.scielo.br/rsp/a/RQjQHJjc5Rs8cHjQMb8bNbJ/?format=pdf&lang=en>
- Volcan, B. L. (2018). *Perfil dos adolescentes com HIV/AIDS atendidos no ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria-RS*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria]. <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/21556>
- Wang, Y., Xing, H., Liao, L., Wang, Z., Su, B., Zhao, Q., Feng, Y., Ma, P., Liu, J., Wu, J., Ruan, Y. & Shao, Y. (2014). The development of drug resistance mutations K103N Y181C and G190A in long term Nevirapine-containing antiviral therapy. *AIDS Research and Therapy*, 11(1), 1-9. <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-6405-11-36>
- Wensing, A. M., Calvez, V., Günthard, H. F., Johnson, V. A., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R.W. & Richman, D. D. (2016). 2017 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in antiviral medicine*, 24(4), 132. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677049/>
- Yendewa, G. A., Lakoh, S., Yendewa, S. A., Bangura, K., Tabernilla, A., Patiño, L., Salata, R. P. & Poveda, E. (2021). Characterizing HIV-1 genetic subtypes and drug resistance mutations among children, adolescents and pregnant women in Sierra Leone. *Genes*, 12(9), 1314. <https://doi.org/10.3390/genes12091314>
- Zuge, S. S., Paula, C. C. D., & Padoin, S. M. D. M. (2020). Effectiveness of interventions for adherence to antiretroviral therapy in adults with HIV: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 54. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019009803627>