

Mutações de resistência a antirretrovirais e diversidade genética do HIV-1 em gestantes atendidas em uma maternidade de referência no Estado do Piauí, Brasil

Mutations of antiretroviral resistance and genetic diversity of HIV-1 in pregnant women attended at a reference maternity hospital in the State of Piauí, Brazil

Mutaciones de la resistencia antirretroviral y diversidad genética del VIH-1 en gestantes atendidas en una maternidad de referencia en el Estado de Piauí, Brasil

Recebido: 13/07/2020 | Revisado: 05/08/2020 | Aceito: 08/08/2020 | Publicado: 14/08/2020

Roseane Mara Cardoso Lima Verde

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0772-375X>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: roseanelv1@gmail.com

Evaldo Hipólito de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-012X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: evaldohipolito@gmail.com

Aldemir Branco Oliveira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4888-3530>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: aldbranco@gmail.com

Mardoqueu Martins da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4395-3069>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: mardoqueu.costa@universidadebrasil.edu.br

Adriana Pavinatto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1370-9070>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: adrianapavinatto@gmail.com

Resumo

Objetivo: identificar os subtipos do HIV-1, avaliar a presença de mutações de resistência aos antirretrovirais (DRM) e estimar o nível de resistência das cepas mutantes detectadas em

mulheres gestantes atendidas na maternidade de referência no Piauí, nordeste do Brasil. Metodologia: Das 873 mulheres gestantes, 17 infectadas pelo HIV-1 foram selecionadas para participar deste estudo. A genotipagem do HIV-1 foi realizada usando sequenciamento de nucleotídeos seguida de análises filogenéticas para determinar o subtipo viral, incluindo a identificação usando ferramenta on-line COMET. DRM foram definidas usando o programa *Calibrated Population Resistance Tool*. Análises adicionais também foram realizadas para verificar a resistência aos medicamentos no pré-tratamento usando o Programa *Stanford HIVdb*. Resultados: O subtipo B foi detectado em todas as gestantes infectadas pelo HIV-1. A prevalência de DRM foi 11.8%. As mutações L90M e K103N foram identificadas, sendo estimada resistência alta (nelfinavir e nevirapine) e intermediária (indinavir e saquinavir) a diferentes antirretrovirais. Conclusão: Este estudo identificou importantes informações genéticas do HIV-1 em gestantes no Piauí, as quais podem auxiliar no direcionamento de medidas de controle e de prevenção dessa infecção viral.

Palavras- chaves: HIV-1; Gestantes; subtipos HIV-1; Mutações de resistência; Piauí.

Abstract

Objective: to identify HIV-1 subtypes, evaluate the presence of antiretroviral resistance (DRM) mutations and estimate the resistance level of the mutant strains detected in pregnant women attended at the reference maternity in Piauí, northeastern Brazil. Methodology: Of the 873 pregnant women, 17 infected with HIV-1 were selected to participate in this study. Genotyping of HIV-1 was performed using nucleotide sequencing followed by phylogenetic analyzes to determine the viral subtype, including identification using the COMET online tool. DRM were defined using the Calibrated Population Resistance Tool program. Additional analyzes were also performed to check drug resistance in the pre-treatment using the Stanford HIVdb Program. Results: Subtype B was detected in all pregnant women infected with HIV-1. The prevalence of DRM was 11.8%. The L90M and K103N mutations were identified, with high (nelfinavir and nevirapine) and intermediate (indinavir and saquinavir) resistance to different antiretrovirals. Conclusion: This study identified important genetic information on HIV-1 in pregnant women in Piauí, which can assist in directing control and prevention measures for this viral infection.

Keywords: HIV-1; Pregnant women; HIV-1 ubtypes; Resistance mutations; Piauí.

Resumen

Objetivo: identificar subtipos de VIH-1, evaluar la presencia de mutaciones de resistencia antirretroviral (DRM) y estimar el nivel de resistencia de las cepas mutantes detectadas en gestantes atendidas en la maternidad de referencia en Piauí, noreste de Brasil. Metodología: De las 873 mujeres embarazadas, se seleccionaron 17 infectadas por el VIH-1 para participar en este estudio. El genotipado del VIH-1 se realizó mediante secuenciación de nucleótidos seguida de análisis filogenéticos para determinar el subtipo viral, incluida la identificación mediante la herramienta en línea COMET. Los DRM se definieron utilizando el programa Calibrated Population Resistance Tool. También se realizaron análisis adicionales para verificar la resistencia a los medicamentos en el pretratamiento utilizando el Programa Stanford HIVdb. Resultados: Se detectó el subtipo B en todas las mujeres embarazadas infectadas por el VIH-1. La prevalencia de DRM fue del 11,8%. Se identificaron las mutaciones L90M y K103N, con resistencia alta (nelfinavir y nevirapina) e intermedia (indinavir y saquinavir) a diferentes antirretrovirales. Conclusión: Este estudio identificó información genética importante sobre el VIH-1 en mujeres embarazadas en Piauí, que puede ayudar a dirigir las medidas de control y prevención de esta infección viral.

Palabras llave: VIH-1; Mujeres embarazadas; Subtipos de VIH-1; Mutaciones de resistencia; Piauí.

1. Introdução

O pré-natal é o acompanhamento que toda gestante deve ter, a fim de manter a integridade das condições de saúde da mãe e do bebê. Durante toda a gestação são realizados testes laboratoriais que visam identificar e tratar doenças que podem trazer prejuízos à saúde da mãe ou da criança. Esse acompanhamento é muito importante para reduzir a taxa de transmissão vertical de patógenos, a qual pode ocorrer através da orientação e sensibilização das mães para escolha de boas práticas de saúde, como: aconselhamento e incentivo para realização de teste para identificação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (*Human Immunodeficiency Virus* – HIV-1), utilização precoce de tratamento com antirretrovirais em gestantes infectadas pelo HIV-1, orientação sobre a escolha da via de parto, que dependerá das situações obstétricas e/ou da carga viral, orientações no puerpério sobre a não adesão ao aleitamento materno e cuidados rotineiros (Lima et al., 2017).

Durante o pré-natal, o teste para avaliar a presença do HIV-1 é essencial para rastrear mulheres infectadas pelo vírus que necessitarão iniciar a terapia com antirretrovirais (TARV),

para diminuir o risco de transmissão vertical desse retrovírus e para a promoção da saúde materna (Drake et al., 2014). Quando a gestante tem diagnóstico positivo para HIV-1, o pré-natal é classificado como de alto risco, pois será necessário o uso da TARV a partir da 14^a semana de gestação, cuidados durante o parto, a não amamentação e o acompanhamento do recém-nascido até os 18 meses (Silva et al., 2015). Ressalta-se que, em neonatos com idade inferior a 18 meses, a detecção de anticorpos anti-HIV-1 não caracteriza infecção destes, pois há transferência passiva dos anticorpos da mãe para o filho (Amorim & Lima, 2014). De forma sucinta, a TARV precoce em todas as gestantes infectadas pelo HIV melhora efetivamente a saúde materna e a sobrevivência do bebê, além de tornar a transmissão vertical um evento incomum (Friedrich et al., 2016). Essa profilaxia torna o risco de transmissão materno-infantil do HIV-1 inferior a 2%. Por outro lado, sem a profilaxia adequada, o risco de transmissão vertical do HIV é de 25% a 30% (Camargo & Strapasson, 2016).

Nesse contexto, a caracterização genética do HIV-1 é um fator muito importante, a qual é recomendada como pré-tratamento para gestantes, crianças, adolescentes, indivíduos que tenham se infectado de parceiros em uso de TARV, pacientes com tuberculose e com histórico de falha terapêutica em mais de um esquema de TARV (Brasil, 2017). A variabilidade genética do HIV-1 tem impacto direto no uso de medicamentos antirretrovirais, uma vez que o surgimento e a transmissão de cepas virais com mutações podem ocasionar falha na TARV. Dessa forma, torna-se necessário o acompanhamento das gestantes infectadas pelo HIV-1 para a realização adequada da TARV e a redução da carga viral para evitar a possibilidade de transmissão do HIV-1 para o conceito durante a gestação (Rosa et al., 2015). Entretanto, dificuldades no diagnóstico precoce durante o pré-natal e a ausência de atendimento especializado tem sido falhas relatadas no sistema de saúde brasileiro (Brasil, 2010).

No Brasil, a epidemia de HIV é classificada como estável em nível nacional, com uma prevalência geral da população de 0,6% (Brasil, 2018). No entanto, a situação epidemiológica varia geograficamente em todo o país. Existe uma escassez de dados sobre a epidemiologia molecular do HIV-1 em regiões distantes do epicentro da epidemia no Brasil, as cidades brasileiras localizadas nas regiões sul e sudeste. Isso é especialmente verdadeiro para a região nordeste do Brasil, responsável por 88.830 casos de HIV com relatos anteriores de apenas três (Pernambuco, Ceará e Bahia) dos nove estados que compõem a região (de Medeiros et al., 2006; Pedroso et al., 2007; Arruda et al., 2011; Cavalcanti et al., 2012). Dentre as poucas informações sobre HIV-1 no estado do Piauí, a predominância do subtipo B e a ocorrência em menor escala dos subtipos F1 e C e dos recombinantes BC e BF1 já foram registradas,

inclusive algumas DRM (L10I, M36I, M41L, M46L, D67N, V82F, L90M, K103N/S, V108I, E138A, T215D/L) também já foram identificadas em pessoas infectadas pelo HIV-1 nesse estado brasileiro (Moura et al., 2015; Luz & Eulálio, 2018).

Desta forma, o presente trabalho visa agregar a literatura resultados de epidemiologia molecular do HIV-1 identificado em gestantes. Sendo assim, este estudo tem como objetivo, identificar os subtipos do HIV-1 em mulheres gestantes atendidas na maternidade de referência no estado do Piauí, assim como avaliar a presença de mutações de resistência aos antirretrovirais e estimar o nível de resistência das cepas mutantes detectadas nesse grupo de gestantes.

2. Metodologia

Este estudo caracteriza-se por ser transversal, prospectivo e de natureza quantitativa (Pereira et al., 2018). Foi baseado em amostras biológicas e dados pessoais obtidas de 873 mulheres gestantes atendidas na Maternidade Dona Evangelina Rosa, localizada no município de Teresina, Piauí, Brasil (Lima Verde et al., 2020). No total, amostras de 17 gestantes diagnosticadas com HIV-1 foram submetidas à detecção e quantificação do HIV-1 por PCR em tempo real usando kit comercial (Abbott Molecular, Illinois, USA). Amostras com carga viral superior a 5000 cópias/mL foram classificadas como positivas. Por outro lado, amostras com carga viral de 4999 cópias/mL ou abaixo do limite de detecção desse teste foram submetidas a detecção de antígenos e anticorpos específicos por *Western Blotting* (WB) usando *New LAV Blot I Assay* (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France). Amostras com resultado positivo de WB foram classificadas como positivas, enquanto amostras com resultado negativo de WB foram consideradas negativas; e amostras com resultados indeterminados de WB foram excluídas da análise.

Todas as amostras positivas por PCR em tempo real foram submetidas a genotipagem viral. As sequências de nucleotídeos foram amplificadas e sequenciadas usando o Kit de *Genotipagem TruGene HIV* (Siemens, Alemanha), seguindo o protocolo do fabricante (posições genômicas HXB2 2262-3290). As sequências geradas foram submetidas à análise de controle de qualidade pela Ferramenta de Pipeline de Análise de Qualidade do HIV-1 (<http://www.sanbi.ac.za>) e pela inspeção visual dos alinhamentos usando o software *AliView* (Larsson, 2014). Os subtipos do HIV-1 foram determinados usando diferentes ferramentas e métodos. Inicialmente, os subtipos foram determinados usando COMET (Struck et al., 2014) e, posteriormente, confirmados por análises filogenéticas e *bootscanning* com sequências de

referência de HIV-1, obtidas no *National Center for Biotechnology Information* (<https://www.hiv.lanl.gov>).

A análise filogenética de máxima verossimilhança foi utilizada para avaliar a estrutura genética do vírus. Para verificar o agrupamento das sequências de HIV-1, uma árvore de máxima verossimilhança foi construída utilizando *PhyML 3.1* (Guindon et al., 2010), empregando o melhor modelo de substituição de nucleotídeos selecionado pelo software SMS (*Smart Model Selection*) (Lefort et al., 2017) integrado a interface da Web para PhyML (<http://www.atgc-montpellier.fr/phym1>). A busca de árvores heurísticas foi realizada usando o algoritmo de troca de ramificação SPR, e o suporte da ramificação foi calculado utilizando o teste SH (*aLRT*) da razão de verossimilhança aproximada (Anisimova & Gascuel, 2006). Por fim, a árvore foi editada com o FigTree 1.4.4 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>).

As análises de *bootscanning* foram realizadas com o SimPlot 3.5.1 (<https://sray.med.som.jhmi.edu/SCRsoftware/simplot>), com base em 100 amostragens com uma janela deslizante de 250 nucleotídeos, movendo-se em etapas de 10 bases. Sequências de referência dos subtipos do HIV-1 foram usadas para a análise de *bootscanning*. Se um padrão de recombinação semelhante a uma determinada Forma Recombinante Circulante (CRF) foi detectado, a análise de *bootscan* foi repetida adicionando as sequências de referência do CRF e removendo as sequências dos subtipos puros.

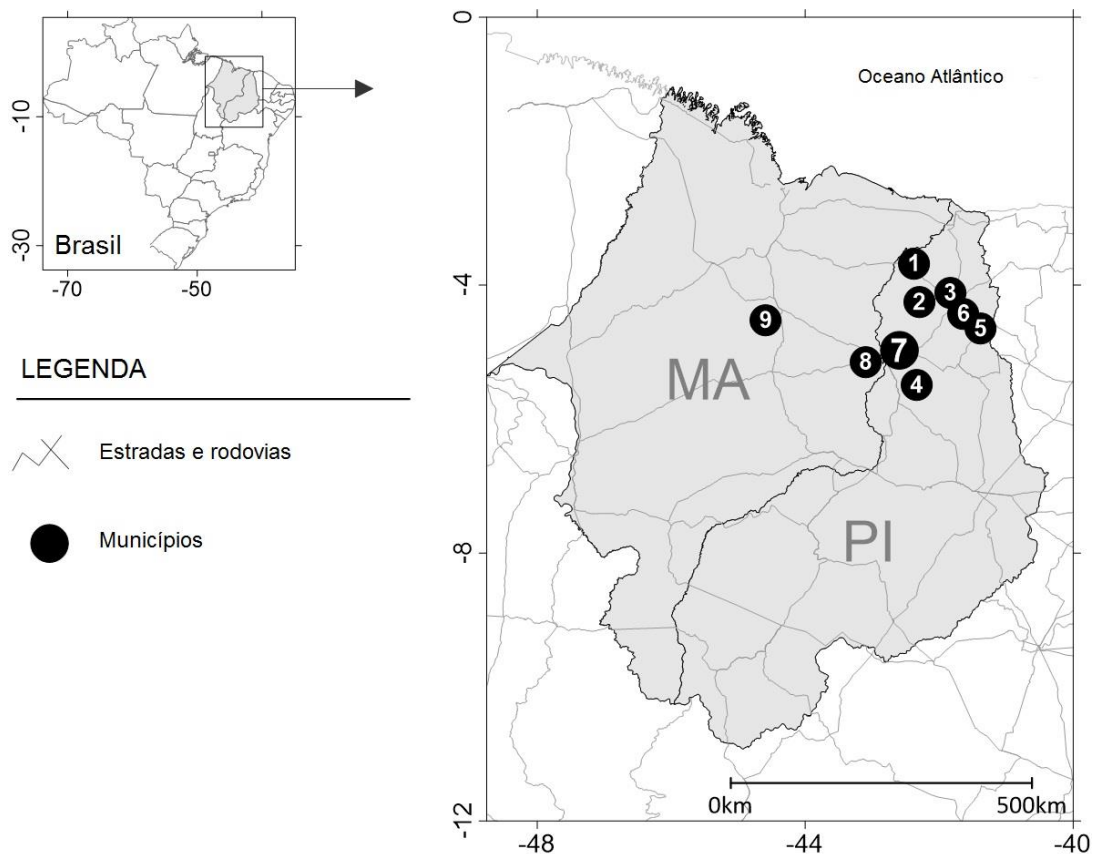
Além disso, este estudo avaliou a presença de mutações de resistência à medicamentos retrovirais (DRM). Sendo que, DRM foi definido como a presença de pelo menos uma das principais mutações listadas na *Drug Surveillance Mutation Resistance* (SDRM-2009). Para isso, o algoritmo *Calibrated Population Resistance* (CPR) foi utilizado (Gifford et al., 2009). Esse algoritmo é baseado na lista de DRM utilizada pela OMS para a vigilância da resistência aos medicamentos ao HIV-1 (Bennett et al., 2009). Análises adicionais também foram realizadas para verificar a resistência aos medicamentos no pré-tratamento, usando o Programa Stanford HIVdb (<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations>). O efeito de mutações de resistência a medicamentos e susceptibilidade a medicamentos foi previsto e classificado como suscetível (nível stanford 1 ou 2), nível baixo de resistência (nível stanford 3), nível intermediário de resistência (nível stanford 4) ou alto nível de resistência (nível 5 stanford) para as distintas classes de medicamentos e antirretrovirais específicos.

Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Epidemiologia molecular de doenças infecciosas em gestantes no estado do Piauí” inscrito na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CAAE: 4674015.5.0000.5602).

3. Resultados

Neste estudo, as 17 mulheres gestantes com HIV-1 atendidas na maternidade de referência em Teresina residiam nos municípios de Barras (n = 2), Beneditinos (n = 1), Lagoa de São Francisco (n = 1), Luzilândia (n = 1), Piripiri (n = 1), Pedro II (n = 1), Teresina (n = 8), do estado do Piauí, e Pedreiras (n = 1) e Timon (n = 1), do estado do Maranhão, estão apresentadas na Figura 1.

Figura 1: Localização geográfica dos municípios do Maranhão (MA) e do Piauí (PI), nos quais residiam as mulheres gestantes com HIV-1 que foram atendidas na maternidade de referência deste estudo. Municípios: Luzilândia (1), Barras (2), Piripiri (3), Beneditinos (4), Pedro II (5), Lagoa do São Francisco (6), Teresina (7), Timon (8) e Pedreiras (9).



Fonte: Autores.

De forma geral, as mulheres gestantes tinham idade entre 24 e 45 anos, eram casadas, tinham baixa escolaridade, viviam na área urbana dos municípios, tinham renda família maior que 1 salário mínimo, os níveis de Carga Viral foram de 5.000 a 10.000 cópias/mL, os níveis de linfócitos de 250 a 500 células/mm³, e praticavam relação sexual sem preservativo (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas, socioeconômicas, clínicas e comportamentais das mulheres gestantes com HIV-1 atendidas numa maternidade de referência no estado do Piauí, nordeste do Brasil.

Características	n	%
Idade		
12 a 23	8	47,1
24 a 45	9	52,9
Estado civil		
Casada ou união estável	13	76,5
Solteira	4	23,5
Orientação sexual		
Heterossexual	12	70,6
Homossexual + Bissexual	5	29,4
Nível de escolaridade		
Até ensino fundamental completo	13	76,5
Ensino médio ou superior completo	4	23,5
Área de residência atual		
Urbana	14	82,4
Rural	3	17,6
Renda familiar mensal		
Menos de 1 salário	6	35,3
Mais de 1 salário	11	64,7
Carga viral		
De 5.000 a 10.000 cópias/mL	10	58,8
Mais de 10.000 cópias/mL	7	41,2
Nível de linfócitos T CD4		
De 250 a 500 células/mm ³	9	52,9
Mais de 500 células/mm ³	8	47,1
Fez cirurgia	10	58,8
Tinha tatuagem	8	47,1
Consumo de bebida alcoólica	7	41,2
Usou drogas ilícitas (inalada ou injetável)	2	11,8
Sexo desprotegido	17	100,0

Fonte: Autores.

Todas as participantes apresentaram resultados positivos por PCR em tempo real (> 5000 cópias/mL) e não houve necessidade de realização de testes usando WB. Sequências de nucleotídeos que abrangem toda a região protease (PR) e parte da transcriptase reversa (RT) do gene pol do HIV-1 foram obtidas a partir de RNA viral plasmático dessas 17 mulheres infectadas com o retrovírus (o alinhamento das sequências de nucleotídeos está com o autor correspondente e poderá ser disponibilizado mediante solicitação razoável). Todas as ferramentas e métodos indicaram a presença do subtipo B (100%) em todas as amostras de HIV-1 (Figura 2).

Figura 2: Árvore filogenética de máxima verossimilhança obtida a partir do alinhamento de sequências de nucleotídeos (1000pb) de fragmento da protease e transcriptase reversa do HIV-1 encontrado em mulheres gestantes (PW) no estado do Piauí e sequências de referências obtidas no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). O agrupamento do subtipo B (em vermelho) apresentou valores de $aLRT > 0.9$. As sequências de referência usadas para análises contêm os números de acesso ao NCBI e o subtipo correspondente.



Fonte: Autores.

Neste estudo, a prevalência de DRM foi 11,8% (2/17). As sequências oriundas das amostras PW300 e PW815 apresentaram DRM (Tabela 2). Na amostra PW300 foi detectada somente a mutação L90M, uma mutação de resistência a inibidores da protease (IP) do HIV-1, na qual foi classificada como de alta resistência ao medicamento nelfinavir e de resistência intermediária aos medicamentos indinavir e saquinavir. Na amostra PW815, duas mutações foram detectadas: L90M e K103N, mutações de resistência a IP e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNTR) do HIV-1, respectivamente. A mutação L90M foi classificada como de alta resistência ao medicamento nelfinavir e de resistência intermediária aos medicamentos indinavir e saquinavir. Enquanto, a mutação K103N foi classificada como de alta resistência aos medicamentos nelfinavir e nevirapine (Tabela 2)

Tabela 2: Mutações de resistência a antirretrovirais de acordo com os subtipos de HIV-1 e nível de resistência aos referidos medicamentos em mulheres gestantes atendidas em maternidade de referência em Teresina, Piauí, nordeste do Brasil.

Amostras	Subtipo HIV-1	Mutações		Nível de resistência	
		IP	NNTR	Intermediária	Alta
PW 300	B	L90M	-	IDV, SQV	NFV
PW 815	B	L90M	K103N	IDV, SQV	NFV, NVP

IP: Inibidores de protease, NNTR: inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa; IDV: indinavir, NFV: nelfinavir, NVP: nevirapine, SWV: saquinavir.
Fonte: Autores.

4. Discussão

O aumento da diversidade genética do HIV-1 e o surgimento de mutações resistentes a medicamentos podem reduzir a eficácia da TARV e da profilaxia usada para prevenir a transmissão desse retrovírus de mãe para filho. Este estudo identificou que todas as mulheres gestantes com HIV-1 apresentavam o subtipo B, sendo que algumas delas possuíam cepas virais com as mutações L90M e K103N, comumente relacionadas à resistência aos antirretrovirais utilizados em protocolos clínicos.

No estado do Piauí, o HIV-1 foi caracterizado com reduzido nível de diversidade genética: predominância do subtipo B (Moura et al., 2015). Essa característica contrasta com a tendência de declínio na prevalência do subtipo B do HIV-1 relatada em outras regiões brasileiras, como norte, sul, sudeste e centro-oeste (Afonso et al. 2012; Cardoso et al., 2009;

Cardoso et al., 2011; Ferreira et al., 2011; de Silveira et al., 2012). Uma possibilidade para explicar a elevada prevalência do subtipo B do HIV-1 neste estudo é a localização geográfica e o fluxo de pessoas no município de Teresina. De acordo com Moura et al. (2015), Teresina é a única capital de estado na região nordeste do Brasil que não está localizada no litoral brasileiro, por consequência, há uma menor atração de turistas oriundos de outras regiões brasileiras e do mundo. Logo, há uma menor circulação de pessoas infectadas com subtipos não B do HIV-1 na capital do Piauí. Os achados deste estudo corroboram essa teoria e indicam claramente que a maternidade de referência em Teresina atende pessoas infectadas com HIV-1 oriundas de municípios circunvizinhos, inclusive do estado do Maranhão. Neste estado brasileiro vizinho ao Piauí também há predominância do subtipo B do HIV-1 (Leal et al. 2020). Apesar dos relatos de existência dos subtipos puros C, F1 e D e diversos recombinantes no Brasil, o reduzido fluxo de pessoas de outras regiões do Brasil e de outros países pode estar diminuindo a introdução de subtipos não-B e os possíveis recombinantes. Outros dois estudos sobre a diversidade genética do HIV-1 no Piauí também indicaram elevadíssima frequência do subtipo B (mais de 86%) e a baixíssima ocorrência dos subtipos C e F1 e recombinantes BC e BF1 (Moura et al. 2015; Luz & Eulálio, 2018).

Em relação a prevalência de DRM, este estudo identificou um valor maior quando comparado aos relatos feitos nos estados brasileiros do Amapá (1,0%), Pará (10,0%), Roraima (8,3%), Tocantins (11,5%), Pernambuco (2,96%) e Piauí (11,2%) (Dos Anjos et al., 2016; Irias et al., 2019; Soares et al., 2011; De Lima et al. 2015; Moura et al. 2015). Por outro lado, prevalências de DRM superiores a observada neste estudo também já foram registradas em grupos específicos no Brasil: 47,6% em mulheres profissionais do sexo (Da Costa et al. 2020), de 21,4 a 41,7% em crianças e 20% em gestantes atendidas, ambos os grupos atendidos em centros de referências em infectologia (Andrade et al., 2017; Luz & Eulálio, 2018). De acordo com Shafer & Schapiro (2008), o monitoramento da ocorrência de mutações de resistência à TARV e as suas respectivas prevalências são fundamentais para subsidiar o tratamento mais eficiente aos pacientes infectados pelo HIV-1 e orientar os programas de prevenção dessa infecção viral. A taxa de DRM detectada neste estudo (11,8%) ainda é inferior à registrada em gestantes atendidas em unidade de referência em infectologia (20%) no Piauí (Luz & Eulálio, 2018), porém já é preocupante e deve alertar as autoridades locais de saúde pública. Esse fato indica claramente a necessidade de ações mais efetivas para controlar e prevenir às infecções pelo HIV-1 nesse estado brasileiro, principalmente ações direcionadas à promoção da saúde das mulheres.

De acordo com a revisão feita por Pimenta & Quintana (2015), as mutações de resistência aos antirretrovirais do HIV-1 relatadas em mulheres gestantes oriundas de 26 países foram: M184I/V, K70R, T215F/Y, M41L, K219E/Q/R, D67N, L210W para inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR); K103N/S, Y181C, G190A/Q/S, Y188C/L, K101E/P, V106A/I/M, V179D/E/V para INNTR; e M46I/L, V82A/F/ T/S, D30N, L90M, I85V, I54V para inibidores de protease (IP). As mutações mais frequentes foram: K103N (19 estudos), M184V (18 estudos) e K70R (12 estudos) (Pimenta & Quintana, 2015). Especificamente nos estados brasileiros do Maranhão e do Piauí já foram registradas as mutações M41L, K65R, D67N, K70R, V75I, M184V, L210W e T215L/N/S para INTR, L100I, K103S/N, V179E, Y188L, G190A e F227L para INNTR, e L10V, D30N, M46I/L, I54L/V, V82A/F, N88D e L90M para IP em pessoas que vivem com HIV-1 (Moura et al., 2015; Leal et al. 2020). Neste estudo, as mutações L90M e K103N foram detectadas, sendo prevista resistência em níveis distintos a diversos antirretrovirais utilizados nos protocolos clínicos. Em 11 países, dentre os quais o Brasil, resistências ao antirretrovirais efavirenz e nevirapina já foram registrados em pacientes com HIV-1 submetidos à TARV (WHO, 2017). Sendo assim, os achados deste estudo corroboram com os relatos da literatura científica.

Em suma, este estudo reafirma a necessidade do pré-natal e mostra claramente que esse acompanhamento pode manter a integridade das condições de saúde da mãe e do bebê. A implementação de programas e estratégias de saúde pública que facilitam e tornam regular o diagnóstico, o monitoramento, o tratamento e as medidas de prevenção contra a dispersão do HIV-1 possibilitarão a identificação ou a exclusão dessa infecção viral em mulheres gestantes. A identificação precoce e a caracterização genética desse agente infeccioso poderá otimizar significativamente o tratamento e diminuir o risco de transmissão vertical de cepas mutantes do HIV-1.

5. Considerações Finais

Este estudo foi realizado com mulheres gestantes com HIV-1 atendidas na maternidade de referência no estado brasileiro do Piauí. O subtipo B foi identificado em todas as mulheres infectadas pelo HIV-1. Uma taxa moderada de DRM foi observada e todas as mutações identificadas já haviam sido relatadas em estudos feitos com pessoas que vivem com HIV-1 nos estados do Maranhão e do Piauí. Dentre as cepas virais com mutações, alta resistência aos antirretrovirais nelfinavir e nevirapine foi identificada, indicando possível falha terapêutica se esses antirretrovirais forem utilizados. Sendo assim, este estudo reafirma a

necessidade do pré-natal para monitoramento e manutenção das condições de saúde da mãe e do bebê e, principalmente, mostra claramente que a identificação precoce e a caracterização genética do HIV-1 pode otimizar significativamente o tratamento e diminuir o risco de transmissão vertical de cepas mutantes desse agente infeccioso. Desta forma, como perspectiva de trabalhos futuros procuraremos ampliar o número de gestantes para o monitoramento dos subtipos virais do HIV-1 e a vigilância das cepas de resistência aos antirretrovirais no Estado do Piauí.

Referências

Afonso, J. M., et al. (2012). HIV-1 Genetic Diversity and Transmitted Drug Resistance Mutations among Patients from the North, Central and South Regions of Angola. *PLOS ONE*. 7(8), e42996.

Amorim, A., & Lima, Z. (2014). *Avaliação de carga viral e linfócitos CD4+ em gestantes soropositivas em tratamento antirretroviral* 18p. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande.

Andrade, S. D., Sabidó, M., Monteiro, W. M., et al.: (2017). Drug resistance in antiretroviral-naïve children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. *J Antimicrob Chemother.* 72. 1774-1783.

Anisimova, M., & Gascuel O. (2006). Approximate likelihood-ratio test for branches: A fast, accurate, and powerful alternative. *Syst Biol.* 55(4), 539-552.

Arruda, E., Simões, L., Sucupira, C., et al. (2011). Short communication: intermediate prevalence of HIV type 1 primary antiretroviral resistance in Ceará State, Northeast Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 27(2), 153-156.

Bennett, D. E., Camacho, R. J., Otelea, D., et al. (2009). Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One.* 2009; 4(3): e4724.

Brasil, Ministério da Saúde (2010). *Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 172 p.

Brasil, Ministério da Saúde. (2017). *Nota Informativa nº 007/2017- DDAHV/SVS/MS*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília- DF.

Brasil, Ministério da Saúde (2018). Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. *Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2018*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>.

Camargo, R., & Strapasson, M. (2016). *HIV no pré-natal: revisão integrativa da literatura* (TCC). 16p. Unidade Acadêmica de Educação Continuada, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Porto Alegre.

Cardoso, L. P., Queiroz, B. B., Stefani, M. M. (2009). HIV-1 pol phylogenetic diversity and antiretroviral resistance mutations in treatment naïve patients from Central West Brazil. *J Clin Virol.* 46(2), 134-139.

Cardoso, L. P., da Silveira, A. A., Francisco, R. B., da Guarda, R. M. N., Stefani, M. M. (2011). Molecular characteristics of HIV type 1 infection among prisoners from Central Western Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 27(12), 1349-1353.

Cavalcanti, A. M., Brito, A. M., Salustiano, D. M., et al. (2012). Primary resistance of HIV to antiretrovirals among individuals recently diagnosed at voluntary counselling and testing centres in the metropolitan region of Recife, Pernambuco. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 107(4), 450-457.

da Costa, L. M., Frade, P. C. R., Blandtt, L. D. S., et al. (2020). HIV-1 Genetic Diversity and Transmitted Drug Resistance Mutations in Female Sex Workers from a Brazilian Municipality in the Amazon Region. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2020. 36(2), 99-100.

De Lima, K. O. (2015). *Características filogenéticas, epidemiológicas, laboratoriais e evolutivas dos subtipos B e não-B do HIV-1 em Pernambuco – Nordeste do Brasil*. Tese do

Programa de PósGraduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE.

de Medeiros, L. B., Lacerda, H. R., Cavalcanti, A. M., de Albuquerque, M. F. (2006). Primary resistance of human immunodeficiency virus type 1 in a reference center in Recife, Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 101(8), 845-849.

da Silveira, A. A., Cardoso, L. P., Francisco, R. B., de Araújo, S. M. M. (2012). HIV type 1 molecular epidemiology in pol and gp41 genes among naive patients from Mato Grosso do Sul State, central western Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 28(3), 304-307.

Dos Anjos, S. L., Divino, F., da Silva, R. M. O., et al.: (2016). HIV-1 Genetic diversity and transmitted drug resistance in antiretroviral treatment-naive individuals from Amapá state, Northern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 32, 373-376.

Drake, A., et al. (2014). Incident HIV during Pregnancy and Postpartum and Risk of Mother-to-Child HIV Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Medicine*, 11(2), 01-16.

Ferreira, A. S., Cardoso, L. P., Stefani, M. M. (2011). Moderate prevalence of transmitted drug resistance and high HIV-1 genetic diversity in patients from Mato Grosso State, Central Western Brazil. *J Med Virol*. 83(8), 1301-1307.

Friedrich, L., et al. (2016). Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema. *Boletim Científico de Pediatria*, 5(3), 81-86, 2016.

Gifford, R. J., Liu, T. F., Rhee S.Y., et al. (2009). The calibrated population resistance tool: standardized genotypic estimation of transmitted HIV-1 drug resistance. *Bioinformatics*. 25(9), 1197-1198.

Guindon, S., Dufayard, J. F., Lefort, V., et al. (2010). New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol*. 59(3), 307-321.

Iria, S. D. F., Torres, M. K. S., Avelino, M. E. S., et al.: (2019). HIV-1 transmitted drug resistance mutations in recently diagnosed antiretroviral-naive patients in Belém, Pará, Northern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 35, 121-122.

Larsson, A. (2014). AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics*. 30(22), 3276-3278.

Leal, É., Arrais, C. R., Barreiros, M., et al. (2020). Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. *PLoS One*. 2020;15(3), e0230878.

Lefort, V., Longueville, J. E., & Gascuel, O. (2017). SMS: Smart Model Selection in PhyML. *Mol Biol Evol*. 34(9), 2422-2424.

Lima, S., et al. (2017). HIV na gestação: pré-natal, parto e puerpério. *Ciência & Saúde*, 10(1), 56-61.

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Verde, R. M. C. L., et al. (2020). Epidemiological characterization of human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women of a maternity hospital in Piauí, Brazil. *Research, Society and Development*, Itabira, 9(4), e25942503.

Luz, R. P., & Eulálio, K. D. (2018). Resistência transmitida aos antirretrovirais em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos em um centro de referência. *JCS HU-UFPI*. 1(2), 51-62.

Moura, M. E., da Guarda, R. M. N., Lima, Y. A., Eulálio, K. D., Cardoso, L. P., Stefani, M. M. (2015). HIV-1 transmitted drug resistance and genetic diversity among patients from Piauí State, Northeast Brazil. *J Med Virol*. 87(5),798-806.

Pedroso, C., Queiroz, A. T., Alcântara, L. C., et al. (2007). High prevalence of primary antiretroviral resistance among HIV-1-infected adults and children in Bahia, a northeast state of Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 45(2), 251-253.

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.

Rosa, M. C., Lobato, R. C., Alves, C. V. G., da Silva, N. M., Barral, M. F., & de Martinez, A. M. et al. (2015). Avaliação de fatores associados à transmissão vertical do HIV-1. *J Pediatr (Rio J).* 91(6), 523-8.

Shafer, R. W., & Schapiro, J. M. (2008). HIV-1 Drug Resistance Mutations: an Updated Framework for the Second Decade of HAART. *AIDS Rev* 10, 67-84.

Silva, S., et al. (2015). Rede de apoio a mulheres com hiv na prevenção da transmissão vertical: revisão integrativa. *Rev Min Enferm,* 19(2), 225-231, 2015.

Struck, D., Lawyer, G., Ternes, A. M., et al. (2014). COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res.* 42(18), e144.

World Health Organization (2017) *World Health Organization HIV drug resistance report.* <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017/en/>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Roseane Mara Cardoso Lima Verde – 40%

Evaldo Hipólito de Oliveira – 10%

Aldemir Branco Oliveira Filho – 15%

Mardoqueu Martins da Costa – 10%

Adriana Pavinatto – 25%