



Resistência Medicamentosa no Tratamento do HIV: Uma Revisão Sistemática

*Nayana Freitas Vieira Ribeiro¹; Pedro Walisson Gomes Feitosa²;
Vitor Lucas Daves de Moraes Oliveira³; Marcos Vinícios de Oliveira Bezerra⁴;
Isadélia Constâncio de Oliveira⁵; Liz Marjorie Batista de Freitas Leite⁶*

Resumo: O objetivo do presente estudo foi investigar a relação o desenvolvimento da resistência medicamentosa para os pacientes acometidos por infecção por HIV e submetidos aos tratamentos farmacológicos. Metodologia: Realizamos uma revisão sistemática nos bancos de dados eletrônicos PubMed e Scopus, seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Selecionamos artigos originais que estudaram o desenvolvimento da resistência medicamentosa no tratamento para pacientes acometidos de infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Resultados: Inicialmente foram identificados 818 trabalhos nas bases pesquisadas (105 do PubMed, 713 do Scopus). Após exclusão por título e resumo foram selecionados 58 artigos para análise em texto completo. Ao final, 20 artigos foram selecionados como relevantes para compor a síntese qualitativa do presente trabalho. Conclusão: O desenvolvimento da resistência medicamentosa deveu-se aos tratamentos farmacológicos clássicos, à profilaxia de pré-exposição, às novas classes de medicamentos, às mutações, ao tempo dos tratamentos, ao aumento de células CD4+ e aos fatores individuais.

Palavras-chave: Resistência medicamentosa. Tratamento do HIV. Tratamento farmacológico.

1 Médica pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-Estacio de Sá. nayana.fv@hotmail.com;

2 Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Cariri. E-mail: gomesfeitosa.walisson@outlook.com;

3 Fisioterapeuta pelo Centro universitário São Lucas Vitorfisiio2019@gmail.com;

4 Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Cariri. marcos.vinicios3133@gmail.com;

5 Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Cariri, UFCA, Brasil. Preceptora adjunta da Faculdade Integrada de Patos, FIP, Brasil. Médica da Saúde da Família e Comunidade. isadeliaconstancioshalom@gmail.com.

6 Médica pela FMJ (Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte). Residência em Clínica Médica pelo Hospital Municipal Mario Gatti - Campinas SP . Residência de Gastroenterologia clínica no Hospital do Servidor Público Estadual – IAMSPE. Mestranda em Hepatologia na Escola Paulista de Medicina – Unifesp. lizmarjorie@hotmail.com.

Drug resistance in the treatment of HIV: A Systematic Review

Abstract: The aim of the present study was to investigate the relationship between the development of drug resistance in patients with HIV infection and undergoing pharmacological treatments. **Methodology:** We performed a systematic review in the PubMed and Scopus electronic databases, following the items of the Guidelines for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). We selected original articles that studied the development of drug resistance in the treatment of patients with acquired immunodeficiency virus (HIV) infection. **Results:** Initially, 818 works were identified in the searched databases (105 from PubMed, 713 from Scopus). After exclusion by title and abstract, 58 articles were selected for full-text analysis. In the end, 20 articles were selected as relevant to compose the qualitative synthesis of the present work. **Conclusion:** The development of drug resistance was due to classic pharmacological treatments, pre-exposure prophylaxis, new drug classes, mutations, treatment duration, increase in CD4+ cells and individual factors.

Keywords: Drug resistance. HIV treatment. Pharmacological treatment.

Introdução

Os vírus da imunodeficiência humana (HIV) são uma das principais causas de incapacidade e mortalidade em todo o mundo. O UNAIDS avalia que aproximadamente 37,9 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV em 2018, destes, 1,7 milhão foram infectadas recentemente e aproximadamente 0,77 milhão morreram de doenças relacionadas à AIDS. Estima-se ainda que 23,3 milhões de pessoas estavam em tratamento no período referido. No total, cerca de 32 milhões de pessoas morreram da doença desde que os primeiros casos de AIDS foram descritos em 1981 (ERIKSEN et al., 2020). Nesse sentido, desde 1996, a adesão à Terapia Antirretroviral (TARV) trouxe a chance de transformar o HIV - uma doença incurável - em uma condição crônica para os pacientes em tratamento, assintomáticos e com carga viral indetectável persistente (VU et al., 2020), tornando-se a estratégia mais amplamente aceita para minimizar a transmissão e controlar a progressão da doença, tendo em vista que o aumento do uso da TARV reduziu significativamente o número de mortes relacionadas ao HIV / AIDS e melhorou a expectativa de vida da população soropositiva (SABINO et al., 2020).

Contudo, apesar do notável sucesso desse tipo de tratamento na prevenção da morbidade e da mortalidade por essa infecção, o desenvolvimento de resistência do HIV aos medicamentos antirretrovirais continua sendo uma ameaça à sua eficácia contínua (BOLTZ et

al., 2019). Sabe-se que os indivíduos infectados pelo HIV adquirem resistência antirretroviral de uma das duas maneiras: (1) resistência a medicamentos transmitidos (RMT), que ocorre quando indivíduos antirretrovirais ingênuos estão infectados com vírus que já abrigam mutações de resistência (FARROKHI et al., 2019); e (2) a resistência adquirida ao medicamento (RAM), que emerge da pressão seletiva de antirretrovirais em indivíduos sem carga viral totalmente suprimida, devido à baixa adesão ou ao uso de um regime não supressivo (DZANSI; TORNU; CHIPPS, 2020).

A resistência a medicamentos transmitidos (RMT) ocorre quando um indivíduo está infectado com uma cepa de HIV resistente a um único antirretroviral, uma classe inteira de medicamentos ou várias classes (LODI et al., 2019). Infelizmente, a expansão da TARV pode ser rapidamente acompanhada pelo surgimento de resistência aos medicamentos e a transmissão de cepas do HIV com mutações que conferem tolerância à terapia medicamentosa diminui os seus benefícios. Vale ressaltar que a resistência transmitida pode ser particularmente devastadora para os países de baixa e média renda, porque pressiona o uso de tratamentos mais caros para terapias de primeira linha (FARROKHI et al., 2019). Já no que tange à resistência adquirida ao medicamento (RAM), A adesão à terapia antirretroviral (TARV) é essencial para alcançar uma quantidade melhorada de contagem de diferenciação-4 (CD4), de carga viral, além da melhoria na qualidade de vida, evitando, assim, a resistência aos medicamentos. Essa adesão pode ser influenciada por diferentes fatores e a consequência do comportamento de não adesão se associa ao tratamento ineficaz, à remissão tardia da doença, à hospitalização recorrente, ao aumento do custo do tratamento e, por conseguinte, a um maior risco de morte por AIDS (DZANSI; TORNU; CHIPPS, 2020).

Nesse sentido, reconhecendo as implicações que limitam a eficácia da Terapia Antirretroviral, sabe-se que, apesar da TARV e das estratégias de manejo terem diminuído a falha no tratamento dos vírus da imunodeficiência humana (HIV), a transmissão de vírus resistentes a medicamentos não diminuiu de maneira semelhante. Estudos demonstraram, por exemplo, que nas regiões de baixa e média renda, a implementação do TARV melhorou os resultados, mas resultou no aumento das resistências adquiridas e transmitidas (GUNTARD et al., 2019). Além disso, vários estudos identificaram promotores de adesão e inibidores, que emanam do ambiente interno e externo, como fatores associados ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Assim, Iniciar a TARV, sustentar o tratamento e lidar com os fatores biopsicossociais associados aos resultados continua sendo um desafio (DZANSI; TORNU; CHIPPS, 2020).

Diante disso, nas últimas décadas, tem-se percebido um forte compromisso de alcançar eficácia terapêutica e de prevenir a resistência a medicamentos em caso de falha virológica. Nesse viés, o desenvolvimento de classes modernas de drogas tem facilitado a vida das pessoas envolvidas no tratamento de HIV / AIDS. Todavia, ainda existe uma diferença entre a eficácia perfeita e a máxima aderência e tolerabilidade, e é evidente que todos os três aspectos estão interconectados (RUSCONI, 2017). Isto posto, entende-se que o desenvolvimento de resistência medicamentosa ao tratamento do HIV envolve uma série de elementos predeterminantes. Portanto, o presente estudo objetiva avaliar, por meio de evidências científicas, a relação entre os diversos fatores que influenciam a eficácia da TARV, observando, através de uma revisão da literatura existente, as associações presentes entre terapia medicamentosa e tolerabilidade, identificando, dessa forma, os principais componentes que condicionam falhas virológicas nos indivíduos soropositivos.

Metodologia

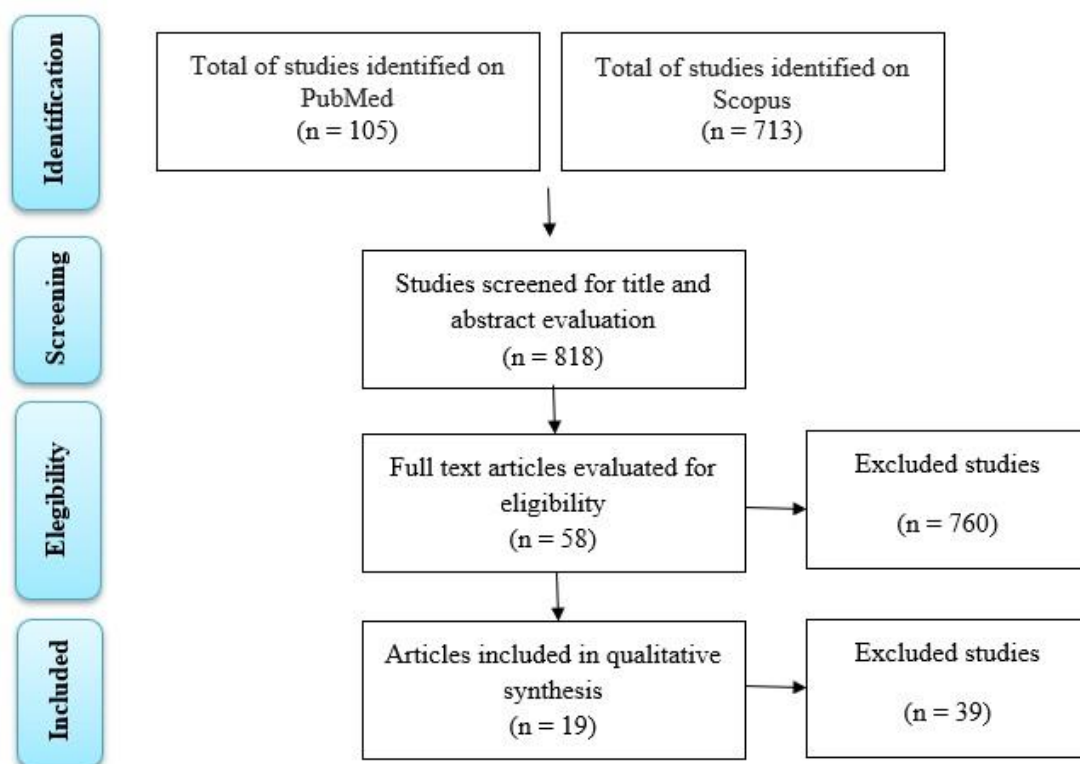
Realizamos uma revisão sistemática nos bancos de dados eletrônicos PubMed e Scopus desde janeiro de 2015 até abril de 2020 com os descritores: "Drug Resistance" AND "Treatment" AND "HIV", seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Selecionamos artigos originais que estudaram o desenvolvimento da resistência medicamentosa no tratamento para pacientes acometidos de infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Nas nossas pesquisas não foram impostas restrições de idioma. Os bancos de dados foram examinados por dois pesquisadores e foi solicitada avaliação de um terceiro pesquisador em casos de discrepâncias e dúvidas sobre a relevância das fontes. No cruzamento das palavras foi adotada a expressão booleana “AND” (inserção de duas ou mais palavras).

Os critérios de inclusão de estudos foram: (1) Artigos clássicos (2) Estudos clínicos controlados (3) Estudos comparativos (4) Estudos controlados randomizados. Estudos com vieses metodológicos e resultados conflitantes foram excluídos na presente revisão sistemática. Foram extraídos os dados relacionados à relação a resistência de diferentes tratamentos medicamentosos do tratamento do HIV e determinadas classes farmacológicas, tempo de tratamento, aumentos de células CD4+ e fatores individuais. O desfecho primário foi analisar as repercussões referentes ao desenvolvimento da resistência aos medicamentos para os pacientes acometidos de infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

Resultados

Inicialmente foram identificados 818 trabalhos nas bases pesquisadas (105 do PubMed, 713 do Scopus). Após exclusão por título e resumo foram selecionados 58 artigos para análise em texto completo. Ao final, 19 artigos foram elegidos como relevantes para compor a síntese qualitativa do presente trabalho (figura 1).

Figura 1. Fluxograma síntese da estratégia de busca por estudos.



Fonte: Dados do estudo, 2021.

Fizeram parte dessa revisão sistemática, artigos que abordam o desenvolvimento da resistência medicamentosa devido aos tratamentos farmacológicos clássicos e alternativos do tratamento do HIV, à profilaxia de pré-exposição, às novas classes de medicamentos, ao desenvolvimento de mutações, ao longo do tempo, ao aumento de células CD4+ e fatores individuais. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos principais aspectos dos artigos incluídos na síntese qualitativa

Autores	Revista	Método	Principais conclusões
Ibrahim, Yassin et al., (2014)	Malaysian Journal of Public Health Medicine	Um estudo transversal baseado em unidades de saúde realizado entre adultos que vivem com HIV no centro de HIV / AIDS de Omdurman, no Sudão.	O nível educacional e o apoio social contra o estigma e a discriminação relacionados ao HIV não foram significativamente associados à adesão. A adesão à terapia antirretroviral entre os entrevistados é muito baixa. Intervenções urgentes baseadas em fatores modificáveis e principalmente voltadas para mulheres e faixa etária mais jovem são necessárias para melhorar a adesão à terapia anti-retroviral entre pessoas vivendo com HIV.
Choi, Ju-yeon et al., (2014)	Journal of Clinical Virology	O gene amplificado do HIV-1 pol em 535 pacientes solicitados para testes de resistência a medicamentos genotípicos de 2004 a 2009 pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças da Coreia foi sequenciado e analisado anualmente e totalmente.	Cerca de 50% e menos de 10% dos pacientes infectados pelo HIV-1 apresentam resistência a múltiplas drogas e multiclassas ligadas a 16 drogas anti-retrovirais, respectivamente. O significado deste estudo reside no seu exame em larga escala da prevalência de variantes resistentes a medicamentos e resistência a múltiplas drogas em pacientes com HAART na Coreia do Sul.
Hagins, D. et al., (2018)	HIV Medicine	Foram realizados dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por ativos e de não inferioridade entre participantes tomando RPV / FTC / TDF (Estudo 1216) e EFV / FTC / TDF (Estudo 1160). Avaliou-se o quadro clínico de eficácia, segurança e tolerabilidade da mudança para RPV / FTC / TAF a partir de RPV / FTC / tenofovir fumarato de disoproxil (TDF) ou efavirenz (EFV) / FTC / TDF.	A mudança para RPV / FTC / TAF de RPV / FTC / TDF ou EFV / FTC / TDF foi segura e eficaz e densidade mineral óssea melhorada e biomarcadores renais em até 96 semanas, sem casos de resistência emergente ao tratamento.
Eron, Joseph J. et al., (2018)	AIDS	Estudo de fase 3, randomizado, controlado por ativos, duplo-cego, internacional, multicêntrico e de não inferioridade para investigar a eficácia e a segurança de um regime de comprimido único de darunavir / cobicistato / emtricitabina / tenofovir alafenamida (D / C / F / TAF) 800/150/200 / 10mg vs. darunavir / cobicistato mais emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (controle) em adultos sem tratamento antirretroviral, infectados pelo HIV-1.	D/ C / F / TAF alcançou uma alta taxa de supressão virológica (91,4%) e não era inferior ao darunavir / cobicistato mais F / TDF. D / C / F / TAF também demonstrou a presença de vantagens de segurança do TAF em combinação com darunavir / cobicistato.
Hodder, Sally et al., (2018)	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes	Eficácia e segurança da mudança para um regime de comprimido único baseado em TAF, EVG, COBI, FTC e tenofovir alafenamida TAF (E / C / F / TAF) versus permanecer no ATV + RTV e FTC / TDF em 575 mulheres suprimidas virológicamente.	Na semana 48, a supressão virológica foi mantida em 94% das mulheres em E / C / F / TAF e 87% em ATV + RTV mais FTC / TDF (diferença 7,5%), demonstrando não inferioridade de E / C / F / TAF para ATV + RTV e FTC / TDF.

Szubert, Alexander J. et al., (2017)	PLOS Medicine	Análises observacionais dentro do ensaio randomizado ARROW de 1.206 crianças iniciando TARV em Uganda e Zimbábue em um tratamento a longo prazo	Crianças que receberam TARV de primeira linha na África Subsaariana tiveram bons resultados virológicos e de resistência ao longo de 4 anos, independentemente da estratégia de monitoramento por CD4. Muitas crianças com viremia detectável de baixo nível espontaneamente foram reprimidas, destacando a importância de confirmar a falha virológica antes de passar para a terapia de segunda linha. Crianças experimentando rebote ≥ 5.000 cópias / ml tiveram muito menos probabilidade de ressuprimir, mas a resistência ao NRTI aumentou, ainda que lentamente.
Avihingsanon, Anchalee et al., (2017)	International Journal Of Infectious Diseases	Estudo prospectivo realizado por 144 semanas entre ingênuos antirretrovirais e adultos tailandeses infectados com HIV-1 para avaliar a eficácia e segurança de um novo regime de comprimido único de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg, lamivudina (3TC) 300 mg e efavirenz (EFV) 600 mg.	O regime de comprimido único de TDF / 3TC / EFV genérico é eficaz e bem tolerado. Essas descobertas dão suporte ao uso desse genérico como terapia antirretroviral de primeira linha em ambientes com recursos limitados.
Hosseini pour, Mina et al., (2017)	Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndrome	Análise do estudo PURE Malawi para a avaliação da supressão viral e resistência aos medicamentos para HIV aos 6 meses de tratamento entre as mulheres no Programa Opção B+ (um programa de TARV para gestantes e mulheres que amamentam).	A supressão virológica aos 6 meses foi de 90% , mas as taxas de resistência confirmadas observadas sugerem que o apoio à adesão deve ser a abordagem primária para evitar a falha no Programa Opção B +.
Stellbrink, Hans-jürgen et al., (2016)	AIDS	Estudo de fase 3 multicêntrico, duplo-cego, de não inferioridade para avaliar a eficácia do maraviroc junto com darunavir / ritonavir, todos uma vez ao dia, para o tratamento do HIV-1 em indivíduos ingênuos infectados.	O regime de duas drogas, uma vez ao dia, poupadoras de nucleotídeos de maraviroc e darunavir / ritonavir foi inferior a um regime de três drogas de tenofovir / emtricitabina e darunavir / ritonavir em adultos ingênuos infectados.
Weis, Julie F. et al., (2016)	AIDS	Estudo randomizado, controlado por placebo para avaliar a resistência selecionada pela profilaxia de pré-exposição (PrEP) com emtricitabina mais tenofovir disoproxil fumarato (FTC / TDF) ou TDF sozinho.	Usando ensaios altamente sensíveis, a resistência selecionada pela PrEP sofreu decaimento plasmático abaixo da detecção por 6 meses após a interrupção do medicamento e permaneceu indetectável por pelo menos pelo menos 24 meses.
Guimarães, Mo nick Lindenmeyer et al., (2015)	PLOS ONE	Estudo epidemiológico em diferentes cidades brasileiras para a epidemia do HIV-1 em usuários de drogas.	As descobertas do estudo reforçam a importância da permanente vigilância do HIV-1 em distintas cidades brasileiras devido à resistência viral e à crescente heterogeneidade de subtipos em todo o Brasil, com implicações relevantes em termos de monitoramento do tratamento, profilaxia e desenvolvimento de vacinas.

Marrazzo, Jeanne M. et al., (2015)	New England Journal Of Medicine	Estudo randomizado, controlado por placebo, para avaliar o tratamento diário com tenofovir disoproxil fumarato oral (TDF), tenofovir-emtricitabina oral (TDF-FTC) ou Gel vaginal de tenofovir a 1% (TFV) como profilaxia pré-exposição contra a infecção pelo HIV-1 em mulheres na África do Sul, Uganda e Zimbábue.	Nenhum dos esquemas medicamentosos avaliados reduziu as taxas de aquisição do HIV-1 em uma análise de intenção de tratar. A adesão ao estudo de drogas foi baixa.
Cambou, Mary C.; Landovitz, Raphael J. (2020)	Current HIV/AIDS Reports	Revisão sobre novos agentes antirretrovirais recentemente aprovados ou em desenvolvimento.	É necessário o desenvolvimento de novos agentes anti-retrovirais para melhorar a cascata de tratamento do HIV, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos soropositivos e reduzir a transmissão secundária, em um esforço para acabar a epidemia de HIV globalmente.
Szubert et al., (2017)	Plos Medicine	O estudo ARROW (ISRCTN24791884) recrutou em 3 centros na Uganda e 1 centro no Zimbábue 1.206 crianças e adolescentes (de 3 meses a 17 anos) infectados pelo HIV, sem tratamento prévio, elegíveis para TARV usando os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) 2006, entre 15 de março de 2007 e 18 de novembro de 2008.	Nesse estudo, crianças que receberam TARV de primeira linha sem monitoramento de carga viral em tempo real tiveram bons resultados virológicos e de resistência ao longo de 4 anos, independentemente da estratégia de monitoramento de CD4. Muitas crianças com viremia detectável de baixo nível espontaneamente ressuprimiram, sendo que apenas 20% das crianças em TARV de primeira linha apresentaram persistência da carga viral de baixo nível ou rebote. As crianças que tiveram rebote com carga viral igual ou maior que 5.000 cópias / ml tiveram significativamente menos chance de ressupressão, mas a resistência ao INTR aumentou lentamente.
Luo et al., (2019)	Journal Of Pharmacological Sciences	De junho de 2014 a dezembro de 2016, 112 pacientes com AIDS que foram admitidos no centro de tratamento clínico de AIDS de Guangxi e que tiveram falha na TARV de primeira linha foram incluídos neste estudo e 103 amostras foram amplificadas com sucesso.	As mutações de resistência à medicamentos para INTRs e para INNTRs eram complexas e altamente prevalentes, o que foi a principal causa de falha de primeira linha na TARV. A incidência de mutações de resistência aos medicamentos foi significativamente diferente entre pacientes com diferentes idades, vias de infecção, duração do tratamento, regimes iniciais de TARV e carga viral. Esse estudo provê suporte teórico para desenvolver a segunda e a terceira linha de esquemas terapêuticos para diminuir a mortalidade e os recursos médicos da AIDS.
Machnowska et al., (2019)	PLoS ONE	No total, amostras de linha de base de 2715 pacientes HIV-1 positivos e sem tratamento com TARV no German HIV-1 Seroconverter Study com data estimada de soroconversão conhecida ou confiável entre 1996 e 2017 foram genotipadas com sucesso para HIV-1.	A prevalência estável de resistência aos medicamentos transmitida nos últimos dez anos, em combinação com a persistência das mutações únicas encontradas neste estudo, indica a transmissão progressiva da resistência de indivíduos ingênuos à TARV como principal fator determinante da resistência, e não de indivíduos com histórico de TARV. O diagnóstico precoce e o tratamento antirretroviral das infecções por HIV-1 são, portanto, necessários para evitar a disseminação do HIV-1 resistente aos medicamentos. A alta prevalência de mutações contra INNTRs na posição polimórfica E138, que afetam a suscetibilidade à RPV e que tiveram tempos de

			sobrevida médios de até 8 anos, já sugere que esquemas de primeira linha que combinem dois INTRs com DTG são preferidos em nessa coorte de estudo.
Dong et al., (2019)	The Tohoku Journal Of Experimental Medicine	Entre 2010 e 2016 foi coletado as informações sobre as características epidemiológicas e demográficas do HIV / AIDS de 92.976 pacientes na província de Sichuan com o sistema abrangente de informações sobre prevenção e tratamento da AIDS do China Center for Disease Control and Prevention, incluindo a população de infecção e morte por HIV / AIDS por ano.	As mutações mais prevalentes são contra INTRs e contra INNTRs, sendo que os principais locais de mutação na província de Sichuan foram M184, Y181, K103, G190 e V179. Além disso, foi identificado uma correlação linear entre o tempo de tratamento e a falha na TARV, indicando que a taxa de resistência aos medicamentos foi aumentada com o prolongamento do tempo de tratamento.
Li et al., (2019)	Virology Journal	Amostras de sangue foram coletadas entre Janeiro de 2011 e dezembro de 2016, três ou mais vezes, de 100 indivíduos recentemente confirmados como HIV-1 positivos que receberam tratamento por mais de seis meses.	A prevalência de resistência aos medicamentos contra HIV-1 em indivíduos com falha na TARV na província de Yunnan é provavelmente a causa do estado hiperendêmico atual. Além disso, foi concluído que alterações genotípicas dinâmicas para resistência ao medicamento, com tratamento prolongado, e a resistência às drogas era inevitável, e que a resistência a diferentes drogas ocorreu em momentos variados e a mutação foi a principal causa. Notou ainda uma relação entre o tempo de tratamento e a contagem de células CD4+ com o aumento da resistência.
Hauser et al., (2018)	Plos One	Entre 2013 e 2016, 10.643 resíduos de soro de casos confirmados de HIV foram submetidos ao instituto de saúde pública alemão (Robert Koch Institute, RKI). Destes, analisou-se no estudo 1.885 infecções recentes pelo HIV-1 recém-diagnosticadas.	A resistência aos medicamentos transmitida está presente em uma proporção estável global na Alemanha. Em particular, os vírus portadores de mutações de resistência com baixo custo de condicionamento são disseminados continuamente, e os homens que fazem sexo com homens geralmente estão promovendo a disseminação na Alemanha, demonstrado na mutação K103N.
Zhang et al., (2018)	Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndrome	O teste de drogas ARV foi realizado usando amostras de plasma de 2.526 mulheres jovens (80 infectadas pelo HIV, 2.446 não infectadas pelo HIV) e 162 amostras de soroconversão obtidas no HPTN 068, um estudo controlado randomizado de fase III.	A maioria das mulheres jovens infectadas pelo HIV nesta coorte da zona rural da África do Sul não estava tomando medicamentos antirretrovirais, sugerindo que desconheciam sua condição de HIV ou não estavam em tratamento. Entre as mulheres jovens que usavam medicamentos ARV, muitas não tiveram as cargas virais suprimidas e muitas tiveram resistência aos medicamentos contra o HIV.

Fonte: Dados do estudo, 2021.

Discussão

a) TDF (Tenofovir Disoproxil Fumarato) x TAF (Tenofovir AlaFenamida)

Trabalhos como o de Hagins et al., (2018) ampliaram a perspectiva do uso de Tenofovir para o tratamento do HIV-1, sobretudo do pró-fármaco variante à base de Alafenamida (TAF), o qual se mostrou eficaz na manutenção da supressão virológica em pacientes adultos. O estudo randomizado, demonstrou que os pacientes que tiveram o TAF incluído no seu regime de comprimido único alcançaram uma significativa melhora na densidade mineral óssea e nos biomarcadores renais, sem casos de resistência emergente ao tratamento. Hodder et al., (2018) também observaram melhorias nos mesmos marcadores, apesar de terem encontrado uma maior tendência a ocorrência de eventos adversos, fato já esperado, por se tratar de uma nova terapia diferente do regime de base.

Contudo, Stellbrink et al., (2016) alertaram para o fato de que, apesar da eficácia comprovada dos regimes contendo Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR), categoria da qual o Tenofovir faz parte, a toxicidade mitocondrial pode complicar o uso dessa classe de drogas, principalmente em relação ao TDF. Tal fato corrobora a percepção de que a utilização do TAF se mostra mais eficaz e segura, com uma excelente tolerabilidade, além de não estar diretamente associada a casos de falha virológica nos pacientes estudados.

b) Tratamento Antirretroviral (TARV) a partir de um regime de comprimido único

O tipo de medicação utilizada é apenas um dos fatores que podem exercer influência sobre o desenvolvimento de resistência aos tratamentos do HIV, tendo em vista que elementos externos, como a efetiva adesão ao TARV, interferem diretamente na terapêutica e, por conseguinte, na supressão da carga viral. , Ibrahim et al., (2014), por exemplo, mostraram, em um estudo transversal baseado em unidades de saúde, que a baixa adesão às terapias antirretrovirais poderia ter sérias consequências para indivíduos infectados pelo HIV, incluindo falha na prevenção da replicação viral, maior possibilidade de desenvolvimento de resistência, progressão da doença para estágio de complicações clínicas e redução da sobrevida. Nesse sentido, Eron et al., (2018) afirmaram que os regimes de comprimido único, utilizados uma vez ao dia, são convenientes e podem facilitar a adesão ao tratamento e melhorar a sua eficácia. Seu estudo se baseou na utilização de Darunavir / Cobicistato /

Emtricitabina / Tenofovir Alafenamida (D / C / F / TAF) 800/150/200/10 mg, combinados como um comprimido único, uma vez ao dia, relacionando a eficácia antiviral e a barreira de resistência do Darunavir com a segurança do TAF. De acordo com o seu relato, essas características sugerem que D / C / F / TAF é uma opção altamente viável para pacientes sem tratamento prévio, em que a iniciação rápida da TARV poderia ser necessária.

Seguindo a mesma perspectiva, Avihingsanon et al., (2017) apoiaram que um regime potente, não tóxico e fácil de tomar na terapia antirretroviral de primeira linha é particularmente importante, especialmente em ambientes com recursos limitados, pois, para a obtenção de um tratamento bem-sucedido a longo prazo, faz-se necessário níveis excepcionalmente altos de adesão, a fim de prevenir o surgimento de variantes de HIV resistentes a medicamentos, que podem resultar na falha do tratamento e aumentar o risco de progressão da AIDS. Portanto, para alcançar o RNA plasmático do HIV <50 cópias/ml, o regime com o menor número de comprimidos possível é preferido.

c) Resistência relacionada à Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV

Ao aprofundar o conhecimento acerca dos mecanismos que conferem possível resistência à medicação, Weis et al., (2016) observaram que a resistência selecionada pela profilaxia pré-exposição ao HIV poderia alterar futuras opções de tratamento, por isso, procuraram determinar quanto tempo a resistência persistia após a interrupção da PrEP, utilizando-se do estudo Partners, que foi um estudo randomizado, controlado por placebo, de FTC /TDF ou TDF como PrEP para prevenção do HIV. Weis et al., (2016) concluíram que a resistência selecionada por esse tipo de terapia medicamentosa decaí rapidamente após a sua interrupção, visto que 6 meses depois da soroconversão (após descontinuação da PrEP), a existência de mutações resistentes como K65R, K70E e/ou M184IV não eram mais detectadas, mesmo com teste de resistência altamente sensível.

Lallemant et al., (2015), por sua vez, avaliaram a qualidade dos tratamentos de profilaxia de transmissão de mãe para filho, percebendo que a diferença entre os mecanismos dos regimes profiláticos pode ser um fator potencial para promover resistência, logo, a associação de drogas Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INRTs) durante a gravidez é mais segura, se comparada ao uso de Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTRs).

Ainda no que tange à prevenção, Marrazzo et al., (2015) declararam que a adoção bem-sucedida da profilaxia pré-expositiva pode exigir estratégias sociais e operacionais diferentes para apoiar o uso rotineiro, já que a utilização diária da PrEP não foi atestada por todas as participantes do seu estudo com mulheres africanas, contribuindo para o aparecimento de mutações de resistência, validando, assim, o ponto de vista Weis et al. (2016) de que estudos futuros, que incluem acompanhamento de soroconversores que iniciam o TARV depois de adquirir o HIV enquanto estão na PrEP, permitirão determinar se o desenvolvimento de resistência a esses medicamentos no início da infecção, seguida de decadência, afeta as opções de tratamento posteriores.

d) Resistência frente às novas classes de medicamentos

Apesar desses avanços na TARV, levando a altas taxas de supressão e tolerabilidade, a resistência transmitida e induzida por medicamentos e a adesão variável aos comprimidos diários continuam sendo desafios para o tratamento do HIV (CAMBOU; LANDOVITZ, 2020). Vale ressaltar também que, nos pacientes com experiência em tratamento medicamentoso, Choi et al., (2014) assumiram que quanto mais cedo fossem diagnosticados e tratados, maior o nível de resistência aos medicamentos. Nesse viés, o desenvolvimento de novas classes de medicamentos torna-se imprescindível na busca de reverter os mecanismos causadores de tolerância, dado que, como mostram Guimarães et al., (2015), o surgimento de mutações de resistência e o crescente índice de falha virológica têm se tornado frequentes nos mais distintos grupos portadores do HIV.

Partindo de tal pressuposto, Stellbrink et al., (2016) afirmaram que existe um interesse recente na identificação simplificada de regimes de tratamento antirretroviral, com o intuito de reduzir toxicidade e tolerância. Por exemplo, o Maraviroc (MVC), pertencente a classe dos inibidores de entrada, é eficaz e bem tolerado com um perfil de segurança a longo prazo. Validando as ideias de Stellbrink et al., (2016), Cambou & Landovitz (2020) encontraram nos inibidores de maturação da segunda geração uma opção de tratamento com potencial para dosagem de duração prolongada, sendo necessário, contudo, estabelecer se a tolerabilidade e a seleção de mutações resistentes são consideráveis.

e) Incidência das mutações sobre as classes de medicamentos.

As mutações de resistência aos INNTRs e aos INTRs são as mais numerosas e complexas. Comprovando esse fato, Luo et al., (2019) em um estudo realizado em Guangxi com 103 pacientes evidenciou que a incidência de resistência a medicamentos para INNTRs foi significativamente alta, atingindo 81,55%, o que foi próximo à incidência de todas as mutações (85,44%). Consonantemente, Machnowska et al., (2019) demonstrou em seu estudo que a resistência aos INNTRs foi a mais frequentemente observada nos pacientes do estudo, seguida pela resistência aos INTRs e, por fim, a resistência aos IPs.

Recentemente, foi demonstrado que as mutações E138K e M184I podem se compensar mutuamente, resultando na restauração da capacidade de replicação viral. Paralelo a isso, Li et al., (2019) evidenciou que as mutações mais comuns contra INTRs foram M184 V / I, T69S e T215Y / I, sendo a M184 a mais prevalente e frequente; e as mutações mais comuns de INNTRs foram K103 N / R / S, V179D / E e G190A. Pontuou também que mutações em locais como M184 V / I e K103 N devem ser bem acompanhadas porque causam resistência a vários medicamentos. Concluiu ainda que os tratados com esquemas contendo Nevirapina (INNTR - NVP) apresentaram uma incidência maior de resistência, aqueles que haviam mudado para esquemas contendo Efavirenz (INNTR - EFV) tinham taxas menores de resistência e aqueles em regimes contendo um IP apresentavam pouca ou nenhuma resistência. Tais achados causam alerta para a necessidade de trabalhar intensivamente para melhorar a adesão ou mudar a terapia de escolha a fim de evitar o desenvolvimento de altos graus de resistência aos medicamentos.

Hauser et al., (2018) relatou que o aumento da resistência aos INNTRs se devia principalmente à mutação K103N selecionada pelos medicamentos de primeira geração NVP e EFV. Encerrou mencionando que a triagem intensificada para o HIV, seguida pelo tratamento precoce e aliado ao teste de resistência pré-tratamento deve ajudar a reduzir a disseminação de vírus resistentes na população.

f) Medicamentos alternativos

Levando isso em consideração, Waal et al., (2018) pontua que muitos países da África Subsaariana começaram ou estão considerando a implementação da TARV de primeira

linha a base de Dolutegravir, embora haja preocupações sobre sua segurança no início da gravidez que possam limitar seu uso em mulheres em idade fértil. Ressalta ainda que o este medicamento tem uma alta barreira genética à resistência e que não foi demonstrado em ensaios clínicos o desenvolvimento de mutações de resistência em pacientes sem tratamento que não tinham resistência prévia e que iniciaram a TARV. Conclui também que o Dolutegravir não deve ser usado como monoterapia e que este parece ser altamente eficaz, desde que seja combinado com um INTR. Além disso, salienta que pacientes com tratamento prévio que apresentavam a mutação M184V, ao serem transicionados para uma terapia a base de dolutegravir / lamivudina, não aparentavam ter risco aumentado de falha virológica, o que foi corroborado pelos resultados de estudos *in vitro* que mostraram que a presença de uma das mutações de resistência INTR M184I / V ou K65R impediu o desenvolvimento de resistência ao Dolutegravir.

Em 2018, nas recomendações da Organização Mundial da Saúde, foi preconizado como regime preferencial de TARV de primeira linha o Dolutegravir combinado com um INTR. Devido à sua alta barreira à resistência e à sua excelente tolerabilidade, o Dolutegravir, em particular, substituiu a classe INNTR como o terceiro agente preferido na terapia. Paralelo a isso, Cambou & Landovitz (2020) revisou novos agentes antirretrovirais que estão em desenvolvimento ou foram recentemente aprovados. Entre os Inibidores de Capsídeo, como o GS-CA1, o GS-6207 e o PF74, o GS-CA1 mostrou-se promissor devido à sua alta potência, à sua alta barreira à resistência, ao seu potencial de ação prolongado e a sua solubilidade aquosa, além do possível desenvolvimento de uma dosagem subcutânea mensal.

Já o Inibidor da Maturação de segunda geração GSK3532795 (anteriormente conhecido como BMS-955176), apesar de ser estruturalmente semelhante ao Bevirimat, demonstrou ter alta potência contra várias cepas de HIV-1, incluindo aquelas com polimorfismos que comprometiam a potência do Bevirimat. Além disso, não apresentou mutações que diminuíssem sua atividade na linha de base, havendo, no entanto, maior taxa de resistência emergente ao tratamento na combinação com Tenofovir e Emtricitabina, incluindo a mutação M184, quando em comparação com o controle baseado em Efavirenz.

Ao avaliar o Islatravir (anteriormente MK-8591), primeiro da classe de Inibidores da Translocação da Transcriptase Reversa Nucleósido, evidenciou-se maior inibição neste para os subtipos de HIV resistentes aos INTRs do que no Tenofovir Disoproxil, no Tenofovir Alafenamida, na Zidovudina e na Lamivudina. Aliado a isso, um implante de Islatravir Subdérmico, que consiste em polímero removível, foi desenvolvido recentemente com

possível viabilidade para uso humano. Outro agente antirretroviral citado foi o Balizumab, um Anticorpo Monoclonal Anti-CD4 que foi 10 vezes mais potente quando comparado com os anticorpos neutralizantes PG9 e VRC01, apesar de a resistência natural ao Balizumab já ter sido documentada.

Entre os Inibidores de Fixação, o Fostemsavir (BMS-663068, o pró-medicamento do Temsavir) é um promissor Inibidor de Ligação de primeira classe que impede a entrada do HIV na célula T CD4 pela ligação ao envelope viral gp120. Indivíduos com múltipla resistência aos medicamentos e com altas cargas virais são elegíveis para o uso compassivo do Fostemsavir. Por sua vez, a Elulfavirina surgiu como uma próxima geração altamente seletiva de INNTR que se mostrou melhor tolerada e mais eficiente em relação ao Efavirenz, tendo sido aprovado na Rússia o seu uso no tratamento do HIV.

Além destes, também há os Inibidores de Fusão, como a Albuvirtida (ABT), que foi aprovada em 2018 para o tratamento do HIV-1 na China e que possui uma meia-vida prolongada de 12 dias, e a Enfuvirtida (T20), o primeiro membro de sua classe e o único inibidor de fusão atualmente aprovado nos EUA, apesar de ser pouco usada devido à sua administração subcutânea, à sua curta meia-vida, à sua baixa tolerabilidade e à sua baixa barreira à resistência. Em resposta a esses problemas, Yu et al., (2018) menciona que o peptídeo C34 tem sido bastante utilizado como modelo de design para o desenvolvimento de novos medicamentos dessa classe, e entre os seus derivados recentes está a Sifuvirtida (SFT), que mostrou uma alta inibição de diversos subtipos de cepas resistentes ao T20 e uma prolongada meia-vida. Contudo, foram identificadas algumas mutações que conferem alta resistência à essa classe e, curiosamente, ao se avaliar os perfis de resistência cruzada induzidos por SFT para a droga T20, para o modelo C34 e para três inibidores de fusão recém-projetados (MTSFT, 2P23 e LP-19), essas mutações combinadas e isoladas conferiram resistência cruzada ao T20 e ao C34, mas foram amplamente toleradas pela SFT e não conferiram níveis de resistência significativos aos inibidores de fusão 2P23 e LP-19.

g) Relação entre o tempo de tratamento e o aumento da resistência aos medicamentos

Dong et al., (2019) analisou 5.026 pacientes com HIV / AIDS que falharam na terapia antirretroviral e notou uma correlação linear entre o tempo de tratamento e a falha na TARV, o que indica que a taxa de resistência aos medicamentos foi aumentada com o prolongamento do tempo de tratamento.

Similarmente, Li et al., (2019) notou que dentre 60 000 pacientes diagnosticados, aproximadamente 9 000 tiveram falha no tratamento e 4 500 apresentaram positividade para resistência ao medicamento. Nesse estudo, 88 pacientes foram analisados e evidenciou-se que quanto maior o tempo de tratamento (TARV), maior é o número de indivíduos com resistência aos medicamentos, demonstrando a íntima relação entre esses dois fatores e o resultado inevitável do tratamento a longo prazo. A partir de tais fatos, concluiu que a detecção da suscetibilidade genotípica à resistência e um ajuste do regime de tratamento podem melhorar o sucesso da TARV. Pontuou também que o uso de algumas medicações pode aumentar a incidência de mutações específicas, evidenciado no fato de que a mutação M184 se acentuava principalmente após administração de Lamivudina (3TC).

Em contraste, Szubert et al., (2017) relatou que não era incomum que cargas virais acima de 1.000 cópias / ml fossem imediatamente seguidas pelo retorno a valores abaixo desse limiar, o que foi particularmente verdadeiro para cargas virais entre 1.000 e 5.000 cópias / ml. Menciona ainda que a ressupressão em regimes baseados em INNTR, apesar da resistência a este, foi previamente observada em outros estudos, e que isso destaca a importância de maximizar os esforços para estender a durabilidade da TARV de primeira linha e a crucialidade de repetir o teste de carga viral antes de mudar de TARV de primeira linha para de segunda linha.

h) Relação entre a contagem de células CD4+ e o aumento da resistência aos medicamentos

Além disso, foi notado por Li et al., (2019) que quanto menor for a quantidade de células CD4+, maior o risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos, dificultando a recuperação do sistema imunológico, sendo, portanto, vantajoso iniciar o tratamento precocemente para evitar um comprometimento maior do sistema imunológico.

Paralelamente, Zhang et al., (2018) menciona em seu estudo que o início precoce da TARV, independentemente da contagem de células CD4+, é atualmente recomendado em todo o mundo para o tratamento do HIV, para a prevenção da transmissão do HIV em casais sorodiscordantes e para a prevenção da transmissão vertical.

Contudo, Waal et al., (2018) pontua a preocupação de que o início precoce da TARV possa elevar a prevalência da resistência aos medicamentos, devido possivelmente à adesão comprometida do tratamento pelo fato de que pacientes com uma contagem razoável de

células CD4+ que se sentem saudáveis têm menor probabilidade de aderir totalmente à TARV.

i) Possível relação entre fatores individuais e a resistência aos medicamentos

Luo et al., (2019) demonstrou que a eficácia dos medicamentos antirretrovirais e a mutação para resistência aos medicamentos apresenta provável relação com diversos fatores individuais, pois os dados encontrados foram significativamente diferentes entre pacientes com diferentes idades, vias de infecção, duração do tratamento, programa terapêutico inicial e carga viral. Nesse estudo, K65R, K103N e M184I foram as mutações mais propensas a ocorrer em pacientes idosos e a mutação Y181C foi mais frequente em pacientes infectados por contato sexual em comparação com os infectados por uso de drogas intravenosas, por exemplo.

Zhang et al., (2018), no estudo HPTN 068, concluiu que órfãos de ambos os pais tiveram um risco significativamente maior de infecção pelo HIV do que aqueles com dois pais vivos, além de mencionar que melhores relações entre cuidadores e crianças órfãs melhoraram a adesão à TARV.

Conclusões

Após a análise dos tratamentos farmacológicos da infecção por HIV, percebemos o desenvolvimento da resistência medicamentosa em diferentes cenários. O tipo de medicação utilizada é apenas um dos fatores que podem exercer influência sobre o desenvolvimento de resistência aos tratamentos do HIV. As mutações de resistência aos INNTRs e aos INTRs são as mais numerosas e complexas. Nesse sentido, a eficácia dos medicamentos antirretrovirais e a mutação para resistência aos medicamentos apresenta provável relação com diversos fatores individuais. Notou-se também que a taxa de resistência aos medicamentos foi aumentada com o prolongamento do tempo de tratamento em determinados fármacos. Assim como, o início precoce da Terapia Antirretroviral, independentemente da contagem de células CD4+, é atualmente recomendado em todo o mundo para o tratamento do HIV. A eficácia dos Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR) foi contrastada com a toxicidade mitocondrial presente no Tenofovir, principalmente em relação ao TDF. Ademais, a resistência selecionada pela profilaxia pré-exposição ao HIV poderia alterar futuras opções de

tratamento. Por fim, existe um interesse recente na identificação simplificada de regimes de tratamento antirretroviral, com o intuito de reduzir toxicidade e tolerância.

Referências

AVIHINGSANON, Anchalee et al. Efficacy and safety of a once-daily single-tablet regimen of tenofovir, lamivudine, and efavirenz assessed at 144 weeks among antiretroviral-naïve and experienced HIV-1-infected Thai adults. *International Journal Of Infectious Diseases*, [s.l.], v. 61, p.89-96, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.009>.

BOLTZ, Vf et al. *Linked dual-class HIV resistance mutations are associated with treatment failure*. *Jci Insight*, [s.l.], v. 19, n. 4, n.p out. 2019.

CAMBOU, Mary C.; LANDOVITZ, Raphael J.. Novel Antiretroviral Agents. *Current Hiv/aids Reports*, [s.l.], v. 17, n. 2, p.118-124, 12 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-020-00486-2>.

CAMBOU, Mary C.; LANDOVITZ, Raphael J.. Novel Antiretroviral Agents. *Current Hiv/aids Reports*, [s.l.], v. 17, n. 2, p.118-124, 12 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-020-00486-2>.

CHOI, Ju-yeon et al. The prevalence of antiretroviral multidrug resistance in highly active antiretroviral therapy-treated patients with HIV/AIDS between 2004 and 2009 in South Korea. *Journal Of Clinical Virology*, [s.l.], p.154-160, fev. 2014.

DONG, Ke et al. Prevalence of HIV-1 Drug Resistance among Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Sichuan, China, 2010-2016. *The Tohoku Journal Of Experimental Medicine*, Tohoku, v. 247, n. 1, p.1-12, 11 jan. 2019.

DZANSI, Gladys; TORNU, Eric; CHIPPS, Jeniffer. Promoters and inhibitors of treatment adherence among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy in Ghana: Narratives from an underserved population. *Plos One*, [s.l.], v. 15, n. 3, p.1-13, 6 mar. 2020. *Public Library of Science* (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230159>.

ENDALAMAW, Aklilu et al. HIV/AIDS treatment failure and associated factors in Ethiopia: meta-analysis. : meta-analysis. *Bmc Public Health*, [s.l.], v. 20, n.1, n.p, 20 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-020-8160-8>.

ERIKSEN, Jaran et al. Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations 2019. *Infectious Diseases*, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 295-329, 2020. : <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1707867>.

ERON, Joseph J. et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *Aids*, [s.l.], v. 32, n. 11, p.1431-1442, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000001817>.

FARROKHI, M et al. HIV drug resistance among naïve HIV-infected patients in Iran. *Journal Of Research In Medical Sciences*, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 1-4, 26 abr. 2019.

GUIMARÃES, Monick Lindenmeyer et al. Assessing the HIV-1 Epidemic in Brazilian Drug Users: A Molecular Epidemiology Approach. *Plos One*, [s.l.], p.1-17, 4 nov. 2015.

GUNTHARD, Hf et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 68, n. 2, p. 177-187, 7 jan. 2019.

HAGINS, D et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *Hiv Medicine*, [s.l.], v. 19, n. 10, p.724-733, 12 ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.12664>.

HAUSER, Andrea et al. Increasing proportions of HIV-1 non-B subtypes and of NNRTI resistance between 2013 and 2016 in Germany: Results from the national molecular surveillance of new HIV diagnoses. *Plos One*, [s.l.], v. 13, n. 11, p.1-18, 8 nov. 2018.

HODDER, Sally et al. Brief Report. *J AIDS Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, [s.l.], v. 78, n. 2, p.209-213, jun. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0000000000001663>.

HOSSEINIPOUR, Mina et al. Viral Suppression and HIV Drug Resistance at 6 Months Among Women in Malawi's Option B+ Program: Results From the PURE Malawi Study. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, [s.l.], v. 75, n. 2, p.149-155, 1 jun. 2017.

IBRAHIM, Yassin et al. Oor adherence to antiretroviral therapy and associated factors among people living with HIV in Omdurman City, Sudan. *Malaysian Journal Of Public Health Medicine*, [s.l.], v. 14, n. 1, p.90-101, abr. 2014.

LI, Jianjian et al. Drug resistance evolution in patients with human immunodeficiency virus-1 under long-term antiretroviral treatment-failure in Yunnan Province, China. *Virology Journal*, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-10, 8 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-018-1112-6>.

LODI, S et al. Effectiveness of Transmitted Drug Resistance Testing Before Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, [s.l.], v. 82, n. 3, p. 314-320, 1 nov. 2019.

LUO, Xiao-lu et al. Incidence and types of HIV-1 drug resistance mutation among patients failing first-line antiretroviral therapy. *Journal Of Pharmacological Sciences*, [s.l.], v. 139, n. 4, p.275-279, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphs.2018.11.016>.

MACHNOWSKA, Patrycja et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 *Seroconverter Study Cohort*. *Plos One*, [s.l.], v. 14, n. 1, p.1-19, 16 jan. 2019. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>.

MARRAZZO, Jeanne M. et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 372, n. 6, p.509-518, 5 fev. 2015. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1402269>.

RUSCONI, Stefano. The impact of adherence to HIV/AIDS antiretroviral therapy on the development of drug resistance. *Future Virology*, [s.l.], v. 12, n. 5, p.239-241, maio 2017.

SABINO, Thiago E. et al. Adherence to antiretroviral treatment and quality of life among transgender women living with HIV/AIDS in São Paulo, Brazil. *Aids Care*, [s.l.], p. 1-8, 6 jan. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2019.1710449>.

STELLBRINK, Hans-jürgen et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *Aids*, [s.l.], v. 30, n. 8, p.1229-1238, maio 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000001058>.

SZUBERT, Alexander J. et al. Virological response and resistance among HIV-infected children receiving long-term antiretroviral therapy without virological monitoring in Uganda and Zimbabwe: Observational analyses within the randomised ARROW trial. *Plos Medicine*, [s.l.], v. 14, n. 11, p.1-19, 14 nov. 2017.

SZUBERT, Alexander J. et al. Virological response and resistance among HIV- infected children receiving long-term antiretroviral therapy without virological monitoring in Uganda and Zimbabwe: Observational analyses within the randomised ARROW trial. *Plos Medicine*, [s.l.], v. 14, n. 11, p.1-19, 14 nov. 2017.

VU, GT et al. Global Research on Quality of Life of Patients with HIV/AIDS: Is It Socio-Culturally Addressed? (GAP RESEARCH). *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, [s.l.], v. 17, n.6, n.p, 23 mar. 2020.

WAAL, René de et al. HIV drug resistance in sub-Saharan Africa: public health questions and the potential role of real-world data and mathematical modelling. *Journal Of Virus Eradication*, [s.l.], v. 4, n. 2, p.55-58, 15 nov. 2018.

WEIS, Julie F. et al. Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *Aids*, [s.l.], v. 30, n. 1, p.31-35, jan. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000000915>.

YU, Danwei et al. Molecular mechanism of HIV-1 resistance to sifuvirtide, a clinical trial–approved membrane fusion inhibitor. *Journal Of Biological Chemistry*, [s.l.], v. 293, n. 33, p.12703-12718, 21 jun. 2018. *American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB)*. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.ra118.003538>.

ZHANG, Yinfeng et al. Antiretroviral drug use and HIV drug resistance among young women in rural South Africa: HPTN 068. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, [s.l.], v. 79, n. 3, p.315-322, nov. 2018.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

RIBEIRO, Nayana Freitas Vieira; FEITOSA, Pedro Walisson Gomes; OLIVEIRA, Vitor Lucas Daves de Moraes ; BEZERRA, Marcos Vinícios de Oliveira; OLIVEIRA, Isadélia Constâncio de; LEITE, Liz Marjorie Batista de Freitas. Resistência Medicamentosa no Tratamento do HIV: Uma Revisão Sistemática. **Id on Line Rev. Psic.**, Maio/2022, vol.16, n.60, p. 1074-1093, ISSN: 1981-1179.

Recebido: 23/05/2021;
Aceito 27/05/2022;
Publicado em: 30/05/2022.