



**CURSO DE MEDICINA**

**FLÁVIO LUIZ MOURA MARQUES DE OLIVEIRA**

**RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE  
REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (INRT) EM PACIENTES  
INFECTADOS PELO HIV NO BRASIL, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador**

**2021**

**Flávio Luiz Moura Marques de Oliveira**

**RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE  
REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (INRT) EM PACIENTES  
INFECTADOS PELO HIV NO BRASIL, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Prof(a). Luana Leandro Gois.

Salvador

2021

## RESUMO

*Oliveira F. Resistência aos antirretrovirais inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (INRT) em pacientes infectados pelo HIV no Brasil, uma revisão sistemática. 2021;*

**Introdução.** A resistência aos antirretrovirais utilizados no tratamento do HIV é uma realidade existente em escala global e consiste em potencial ameaça à eficácia desse mesmo tratamento, especialmente nos países em desenvolvimento. Instrumentos de rastreio de resistência transmitida e adquirida têm sido elaborados e são ferramentas de fundamental importância para guiar os órgãos de saúde na escolha dos melhores medicamentos e classes de medicamentos a serem utilizados. Por esse motivo, sintetizar os achados dos estudos que rastreiam a resistência aos antirretrovirais no Brasil, especialmente os de primeira linha no tratamento do HIV - os inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeo (INRT), é de fundamental importância. **Objetivo.** Descrever a prevalência da resistência aos antirretrovirais da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos a Nucleosídeo (INRT) em pacientes portadores do HIV, no Brasil. **Método.** Este trabalho é uma revisão sistemática que utilizou como base de dados o PubMed e o Scielo, utilizando como descritores de busca (HIV OR AIDS) AND ("drug Resistance" OR "Drug Resistance mutation") AND (antiretroviral OR "antiretroviral agents" OR "anti-retroviral agents" OR "antiretroviral therapy" OR "anti-retroviral therapy") AND Brazil. O *checklist* do protocolo PRISMA foi utilizado para produção do trabalho e a análise de qualidade dos estudos foi feita pelo método Joanna Briggs. Foram incluídos nesta revisão estudos no território nacional que trouxessem a prevalência de resistência aos INRT's em qualquer região, estado ou cidade brasileira. Foram excluídos os estudos que não trouxeram de modo discriminado os índices de resistência aos NRTI's. **Resultados.** Dos 90 estudos encontrados na pesquisa, 14 foram selecionados pelos critérios de elegibilidade. Todos os estudos incluídos foram considerados de boa qualidade utilizando os critérios de qualidade Joanna Briggs. A prevalência de resistência transmitida aos NRTI's encontrado nesta revisão é considerada baixa (3,78%) segundo parâmetros da Organização Mundial da Saúde, ao passo que a prevalência da resistência adquirida pode ser considerada alta (66,42%). Os principais riscos de vieses encontrados no estudo são o pequeno número amostral de alguns trabalhos e o reduzido número de estudos incluídos. **Conclusão.** Os números encontrados para resistência transmitida aos NRTI's não sugerem maiores riscos quanto à ineficácia do tratamento com essa classe de droga no Brasil. A prevalência da resistência adquirida aos NRTI's, ao seu passo, sugere um maior índice de resistência com possibilidade de ineficácia da medicação em alguns casos, o que pode comprometer a resposta adequada

sobre a redução da carga viral e melhora da imunidade, porém os valores encontrados neste trabalho podem ter sido influenciados pelo pequeno número amostral avaliado.

**Palavras-chave:** HIV; tratamento antirretroviral; resistência transmitida; resistência adquirida; inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeo (INRT).

## ABSTRACT

**Background.** Resistance to antiretrovirals used to treat HIV is an existing reality on a global scale and constitutes a potential threat to the effectiveness of that treatment, especially in developing countries. Screening instruments for transmitted and acquired resistance have been developed and are tools of fundamental importance to guide health agencies in choosing the best drugs and classes of drugs to be used. For this reason, synthesizing the findings of studies that track resistance to antiretrovirals in Brazil, especially those of the first line in the treatment of HIV - the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), is of fundamental importance.

**Objectives.** To describe the prevalence of resistance to antiretroviral drugs of the Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) class in HIV patients in Brazil. **Method.** .

This work is a systematic review that used PubMed and Scielo as a database, using as search descriptors (HIV OR AIDS) AND ("drug Resistance" OR "Drug Resistance mutation") AND (antiretroviral OR "antiretroviral agents" OR "antiretroviral agents" OR "antiretroviral therapy" OR "antiretroviral therapy") AND Brazil. The checklist of the PRISMA protocol was used to produce the work and the quality analysis of the studies was done using the Joanna Briggs method. Studies in the national territory that brought the prevalence of resistance to INRT's in any Brazilian region, state or city were included in this review. Studies that did not discriminate against INRTI's resistance indexes were excluded. **Results.** Of the 90 studies found in the survey, 14 were selected by the eligibility criteria. All included studies were considered to be of good quality using the quality criteria Joanna Briggs. The prevalence of resistance resistance to NRTI's found in this review is considered low (3.78%) according to World Health Organization parameters, whereas the prevalence of acquired resistance can be considered high (66.42%). The main risks of bias found in the study are the small sample size of some studies and the small number of studies included. **Conclusion.** The numbers found for transmitted resistance to INRT's do not suggest greater risks regarding the ineffectiveness of treatment with this class of drug in Brazil. The prevalence of acquired resistance to NRTI's, at their pace, suggests a higher resistance index with the possibility of medication ineffectiveness in some

cases, which may compromise the adequate response on the reduction of viral load and improvement of immunity, however the values found in this work may have been influenced by the small number of samples evaluated.

**Keywords:** HIV; antiretroviral treatment; transmitted resistance; acquired resistance; nucleotide reverse transcriptase inhibitor.

## SUMÁRIO

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                                     | <b>7</b>  |
| <b>2 JUSTIFICATIVA</b>                                  | <b>10</b> |
| <b>3 OBJETIVOS</b>                                      | <b>11</b> |
| 3.1 Objetivo primário                                   | 11        |
| 3.2 Objetivos secundários                               | 11        |
| <b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b>                          | <b>12</b> |
| 4.1 Estrutura viral                                     | 12        |
| 4.2. Patogênese                                         | 12        |
| 4.3. Subtipos de HIV                                    | 13        |
| 4.4. Manifestações clínicas                             | 14        |
| 4.5. Diagnóstico e tratamento                           | 15        |
| 4.6. Falha terapêutica e resistência viral              | 17        |
| 4.7. Epidemiologia no Brasil                            | 18        |
| 4.8. Implicação                                         | 19        |
| <b>5 MÉTODO</b>                                         | <b>20</b> |
| 5.1 Estratégia PICO                                     | 20        |
| 5.2 Descritores, base de dados e protocolo PRISMA       | 20        |
| 5.3 Critérios de inclusão e exclusão                    | 20        |
| 5.4 Variáveis que serão extraídas dos estudos avaliados | 21        |
| 5.5 Qualidade dos estudos avaliados                     | 21        |
| 5.6 Etapas da realização da revisão sistemática         | 22        |
| 5.7 Submissão ao CEP                                    | 22        |
| <b>6. RESULTADOS</b>                                    | <b>23</b> |
| 6.1. Seleção de estudos                                 | 23        |
| 6.2. Análise dos estudos                                | 24        |
| 6.3. Análise qualidade dos estudos dos estudos          | 31        |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                      | <b>35</b> |
| <b>APÊNDICE</b>                                         |           |

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença infecto-contagiosa, causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o qual ataca o sistema imunológico do hospedeiro, em especial os linfócitos T CD4+, levando a um quadro de imunossupressão grave que pode culminar com a morte do indivíduo por doenças oportunistas como a tuberculose, toxoplasmose, pneumonia, meningite, septicemia, etc (1).

A infecção pelo HIV apresenta seu quadro inicial com manifestações brandas como uma simples virose, evoluindo com um período de latência típico da doença, que pode durar anos, para mais tarde evoluir para a AIDS propriamente dita e se manifestar através de doenças oportunistas que podem levar o indivíduo à morte pela incapacidade do organismo combater ativamente agentes externos como vírus, bactérias, fungos ou parasitas (1).

As primeiras notícias da infecção pela doença remonta aos anos de 1977/78 nos Estados Unidos, Haiti e África Central, sendo que o primeiro caso reportado no Brasil foi registrado em 1980, no estado de São Paulo (1).

O surgimento da doença no final dos anos 70, início dos anos 80, levou pesquisadores e cientistas a uma corrida para o isolamento do vírus, que culminou com a descoberta do seu agente etiológico - o HIV, em laboratório, no ano de 1982 (2,3). A partir de então, a busca começou a se direcionar ao diagnóstico e tratamento da infecção, sendo que no ano de 1985 surge o primeiro teste diagnóstico para a doença, através da detecção de anticorpos contra o vírus (2,3). Um ano mais tarde, em 1986, na II Conferência Internacional de AIDS, são noticiadas as primeiras experiências com o antirretroviral Zidovudina (AZT), sendo que no mesmo ano a FDA (U.S. Food and Drug Administration) aprova o seu uso no país (3). Seis anos mais tarde, em 1992, surge o primeiro coquetel contra a doença, composto pela Zidovudina (AZT) e pela Didanosina (ddI), dois medicamentos da classe dos INRT's (Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo) (3). Em 1995, os Estados Unidos aprovam uma nova classe de antirretrovirais, os IP's (Inibidores da Protease), culminando, no Brasil, com a regulamentação do triplice esquema de tratamento para o HIV, no ano de 1996, que combina dois inibidores da transcriptase reversa e um inibidor da protease (2,3).

Durante os anos seguintes, novas pesquisas foram realizadas e novas classes de medicamentos foram descobertos e a gama de opções ao tratamento da AIDS só aumentou. Atualmente, existem mais de quatro classes de medicamentos antirretrovirais, com uma diversidade de drogas existentes em cada classe. Hoje, os mais importantes grupos de medicamentos para o

tratamento incluem: os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (INRT) - Abacavir (ABC), Didanosina (ddI), Lamivudina (3TC), Tenofovir (TDF), Zidovudina (AZT); os inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (INNRT) - Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP), Etravirina (ETR); os inibidores da protease (IP) - Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Ritonavir (RTV); e os inibidores da integrase (INI) - Dolutegravir (DTG) e Raltegravir (RAL) (4,5).

No Brasil, o tratamento preconizado como primeira linha pelo Ministério da Saúde para tratamento da AIDS inclui sempre uma associação de dois antirretrovirais (ART's) da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (INRT) - incluindo o Tenofovir (TDF) e a Lamivudina (3TC) para adultos; e a Zidovudina (AZT), o Abacavir (ABC), a Lamivudina (3TC) e o Tenofovir (TDF) para crianças e adolescentes; sempre associado a outro antirretroviral de classe distinta, muitas vezes um inibidor de integrase (INI), como o Dolutegravir (DTG) ou Raltegravir (RAL) (4,5).

Segundo dados da OMS/UNAIDS (Organização Mundial de Saúde), existiam, em 2018, 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV em todo o mundo, sendo que, dessa população, apenas 79% conheciam seu diagnóstico positivo; 62% tinham acesso ao tratamento antirretroviral e 53% possuía carga viral suprimida ou indetectável. Nesse mesmo ano, foi estimado que um número próximo de 770.000 pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS (6).

Relevante pontuar que na década de 1980, quando ainda não eram acessíveis os tratamentos com os antirretrovirais, o índice de mortalidade da AIDS, através das doenças oportunistas, beirava os 100%, de modo que o tratamento com os ARV's trouxe incremento na sobrevida dos pacientes vivendo com o vírus e melhora na sua qualidade de vida. Dados do Ministério da Saúde apontam que a sobrevida de pacientes com HIV no Brasil, antes de 1996, era de cerca de 5 anos, ano em que foi implementado o tratamento universal aos pacientes. Atualmente estima-se um sobrevida que passa dos 12 anos (7). Dessa forma, podemos concluir que o tratamento medicamentoso contra o HIV tem se mostrado eficaz e proporcionado indiscutível incremento na qualidade de vida dos pacientes, sendo de fundamental importância a universalização do seu uso e conscientização da população acerca da sua efetividade e relevância.

Contudo, como é peculiar a toda forma de tratamento contra vírus e bactérias, surge um forte empecilho ao sucesso do tratamento com os antirretrovirais: o fenômeno da resistência, seja ela na sua forma primária ou transmitida, seja na sua forma secundária ou adquirida.



O Relatório 2017 sobre resistência a medicamentos para HIV, da OMS, mostrou que em 6 dos 11 países inspecionados da África, Ásia e América Latina, mais de 10% dos pacientes que iniciaram a terapia antirretroviral apresentaram uma cepa de HIV resistente a pelo menos um dos medicamentos mais amplamente utilizados para o tratamento da AIDS. A mencionada resistência pode ter duas formas de manifestação, adquirida ou transmitida. A resistência transmitida é aquela em que o indivíduo contaminado herda daquele que transmitiu o vírus uma cepa já resistente a alguma, ou algumas, classe(s) de medicamentos; ao passo que a resistência adquirida é aquela desenvolvida pelo indivíduo ao longo do tratamento com antirretroviral. A resistência se deve, sobretudo, à má adesão ao tratamento, e este é um fato grave, pois o paciente passará a ter uma falha terapêutica, com manifestações graves da doença e morte, caso não haja mudança do regime, podendo ainda transmitir a cepa resistente a outros indivíduos, caracterizando o fato como uma questão de saúde pública com repercussões internacionais (8).

Diante dessa realidade, e diante da importância e gravidade da situação que cercam o tema, muitos estudos foram realizados para, dentre outras coisas: mapear o material genético viral e identificar as mutações genéticas mais prevalentes associadas à resistência; além de identificar as classes e os medicamentos específicos mais suscetíveis à resistência, a fim de melhor direcionar os órgãos competentes quanto à adoção dos melhores regimes de tratamento para o combate à AIDS. Esse mapeamento, por exemplo, já é realizado por órgãos internacionais e nacionais (como o RENAGENO – Rede Nacional de Genotipagem), os quais conseguem mapear o material genético viral e já determinar pela identificação das sequências de genes do RNA do vírus se existe resistência a determinado tipo de medicamento ou classe medicamentosa.

Estudar a prevalência de resistência aos ARV's, e suas classes, é, portanto, medida de rastreamento que direciona de forma mais embasada e eficaz os tratamentos medicamentosos para a Síndrome não só no Brasil, mas em todo o mundo.

## 2. JUSTIFICATIVA

Como já mencionado, o fenômeno da resistência é obstáculo ao eficaz tratamento de pacientes portadores do HIV, de modo que estratificar a prevalência de resistência aos ARV's por classe, e quiçá por droga específica, é medida de relevância em saúde pública na escolha do tratamento adequado para a doença; de modo que a eleição de uma terapia antirretroviral pode e deve ser guiada por estudos prévios que avaliam, dentre outros fatores, eficácia, efeitos colaterais e resistência aos ARV's na população.

Conforme já mencionado, existem atualmente órgãos rastreadores de mutações virais associadas a resistências aos ARV's. No Brasil, tem-se por exemplo o RENAGENO, o qual possui um banco de dados com mutações de RNA do HIV associadas a resistência a medicamentos ou classes de medicamentos específicos. Desse modo, pesquisar no país, a prevalência de resistência a algumas classes de medicamentos é fundamental para nortear o melhor tratamento inicial, ou mesmo o melhor tratamento de resgate (que é aquele que é feito quando há falha do tratamento inicial). Assim, o rastreio de resistência é de suma importância, especialmente o rastreio da resistência dos INRT's, haja vista ser a principal classe de antirretroviral, como já visto, utilizada no tratamento de primeira linha tanto em crianças, quanto em adolescentes e adultos no Brasil.

O presente trabalho se destina, dessa forma, a realizar uma revisão sistemática de estudos realizados com pacientes no território nacional, que investigam a taxa de prevalência da resistência aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (INRT), dado ser essa classe a opção de primeira linha no tratamento do HIV em adultos, crianças e adolescentes no país, para que, desse modo, se tenha uma base de dados concreta dos índices de resistência necessária e relevante para a futura escolha da melhor classe de droga no tratamento inicial ou de resgate dos pacientes portadores da Imunodeficiência.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Primário**

Descrever a prevalência da resistência aos antirretrovirais da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos a Nucleosídeo (INRT) em pacientes portadores do HIV, no Brasil.

#### **3.2 Objetivos secundários**

Sumarizar as evidências científicas sobre a prevalência de resistência por região do Brasil, dadas as características continentais do nosso país e a peculiaridade epidemiológica dessas regiões.

Avaliar, nos artigos científicos, o percentual de indivíduos com resistência e comparar com o percentual de indivíduos sem resistência.

Identificar os medicamentos que apresentam maior prevalência de resistência, independente de classe, nos relatos científicos.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1. Estrutura viral

O HIV é um retrovírus que possui estrutura molecular bastante peculiar. O vírus possui duas fitas idênticas de RNA empacotadas dentro de um núcleo de proteínas virais, todos envoltos por uma bicamada lipídica originada da célula do hospedeiro. O vírus possui uma estrutura genética em que suas repetições longas específicas (LTR`s) são responsáveis por codificar grupos de proteínas essenciais à estrutura do vírus, à sua replicação e a outros mecanismos de ação necessários à sua patogenia. A sequência *gag* do seu RNA, por exemplo, é responsável pela codificação de proteínas estruturais; a sequência *env* codifica glicoproteínas necessárias à formação do seu envelope (gp120 e gp41); a sequência *pol*, por sua vez, codifica enzimas essenciais à replicação viral, como transcriptase reversa, integrase e protease. A transcriptase reversa é responsável pela transformação da molécula de RNA do seu material genético em cDNA, para ser assim compatível ao material genético do hospedeiro e poder se integrar a ele, processo essencial à continuidade da sua replicação. A integrase é enzima necessária à integração do material genético viral ao material genético do hospedeiro, de modo que ela cliva o DNA da célula infectada e integra o cDNA àquele, permitindo assim que, agora, o vírus seja capaz de comandar a produção em série de proteínas necessárias à sua replicação e patogênese. Por fim, a enzima protease, ao seu tempo, é capaz de clivar proteínas virais precursoras maiores e inativas em proteínas menores e maduras as quais serão material necessário e capaz de infectar outras células. Além dessas LTR`s mencionadas, o HIV possui outras tantas igualmente importantes no seu processo de colonização, a exemplo dos genes *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* e *vpu* (9).

### 4.2. Patogênese

O processo inicial de colonização de uma célula hospedeira se dá pela ligação das mencionadas glicoproteínas gp120 e gp41 a receptores específicos das células do hospedeiro (como o CD4 e correceptores, principalmente, CXCR4 e CCR), especialmente nos linfócitos TCD4+, de modo que essa interação permite que o vírus inocule seu material genético e adentre a célula. Dentro da célula, o vírion irá utilizar seu arcabouço enzimático para, primeiramente, transformar seu material genético na forma de RNA em cDNA, mediado pela transcriptase reversa, e, em sequência, adentrar o núcleo da célula para, com participação da integrase, promover a clivagem do DNA da célula infectada e acoplar o seu cDNA ao DNA do hospedeiro. Passadas essas etapas, o vírus está pronto para iniciar a codificação de suas próprias proteínas utilizando material e maquinário próprio da célula hospedeira, como aminoácidos, ribossomos, etc. O

processo de transcrição dos genes do DNA viral, contudo, é dependente de estímulos do organismo do próprio hospedeiro, como citocinas e ativadores policlonais, a exemplo da fito-hemaglutinina, IL- 1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF, linfotóxina e IFN- $\gamma$ . Com esses estímulos e a presença da proteína *tat*, haverá intensa transcrição e tradução do material genético do vírus com formação de proteínas que serão necessárias à formação de novas partículas virais, as quais após romperem a célula infectada irão seguir seu processo de invasão e colonização de novas células (9).

Iniciada a invasão e infecção do organismo hospedeiro, este desenvolve diferentes mecanismos de defesa, através da imunidade inata ou adquirida. Na imunidade inata, diversos mecanismos auxiliam no combate do agente invasor, se destacando alguns fatores de restrição como APOBEC3, SAMHD1 e TRIM5 $\alpha$ , além de muitos peptídeos antimicrobianos (defensinas) e células NK, células dendríticas e o sistema complemento. A imunidade adaptativa, por sua vez, mais específica, também atua através de linfócitos TCD8<sup>+</sup> e também TCD4<sup>+</sup>, assim como pela via humoral, através de anticorpos contra o HIV, especialmente os anti-gp120, anti-gp41, contra a p24, contra a transcriptase reversa e contra produtos dos genes *gag* e *pol* (9).

A fim de evitar o sistema imune do hospedeiro, o HIV desenvolve mecanismos evasivos, dentre os quais se destacam a elevada taxa de mutação viral, a regulação negativa da expressão de moléculas do MHC classe I, além da supressão de função das células dendríticas e inibição preferencial de citocinas Th1 (9).

É exatamente o desbalanço entre os mecanismos de atuação da imunidade do hospedeiro e as estratégias de evasão do vírus que moldam as formas de manifestação da doença ao longo do tempo (fase aguda, fase de latência e fase de imunossupressão – AIDS). Em outras palavras, a forma como o vírus consegue prevalecer frente ao sistema imune do infectado é que irá moldar as manifestações clínicas da doença no indivíduo ao longo dos anos.

#### **4.3. Subtipos de HIV**

O HIV possui duas grandes variantes, o HIV-1 e o HIV-2. O primeiro foi descoberto em 1983 pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, através do isolamento do vírus em pacientes com AIDS. Em 1986 foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2. Recentemente, foram descritas ainda variáveis genômicas dos HIV-1 e HIV-2, os subtipos, em pacientes de diferentes regiões geográficas. O HIV-1 é classificado em dois grupos, o M (major) e o O (outlier). No grupo M, há 9 subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H e I), enquanto no grupo O há apenas 1. Por sua vez, o HIV-2 possui 5 subtipos (A, B, C, D e E). Embora ainda nada haja de

conclusivo, especula-se que diferentes tipos e subtipos de HIV possuam transmissibilidade e patogenicidade variadas (10).

No Brasil, são encontradas muitas variantes, tanto do HIV-1 como do HIV-2, mas a prevalência de mais de 80% corresponde ao HIV-1, especialmente os subtipos B e C (11).

#### **4.4. Manifestações clínicas**

Após as primeiras semanas de contágio – que se dá por via sexual, transmissão vertical ou por contato com sangue ou hemoderivados, o indivíduo cursa com uma infecção aguda que é acompanhada de um conjunto de manifestações clínicas denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA), caracterizada pela presença de sinais e sintomas que podem incluir cefaleia, febre, astenia, adenopatia, faringite, exantema, mialgia, sudorese, linfadenomegalia (principalmente cadeias cervicais anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar), esplenomegalia, letargia, anorexia e depressão. A SRA é autolimitada e a maior parte dos sintomas desaparece em torno de três a quatro semanas. Nessa fase, há carga viral elevada e níveis decrescentes de linfócitos CD4+ (5).

Após a fase aguda, segue-se uma fase de latência clínica que pode durar anos, na qual o exame físico costuma ser normal, com exceção de linfadenopatia que pode persistir mesmo após a fase aguda. Nessa etapa, já é possível notar uma queda dos níveis de linfócitos CD4+, que se situam entre 200 e 300 células/mm<sup>3</sup>. Alterações laboratoriais podem estar presentes nesta fase, especialmente plaquetopenia, mas anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia podem fazer parte do quadro. Podem surgir episódios infecciosos bacterianos, com infecção respiratória ou até mesmo tuberculose. Com a progressão da doença, ainda na fase de latência, podem ser notados resposta tardia a antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas, além de sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas e lesões orais. A candidíase oral é marcador clínico importante e precoce da imunossupressão grave (5).

Por fim, passada a fase de latência, chega-se à terceira e última fase da doença, a AIDS propriamente dita, que se caracteriza pelo surgimento de infecções oportunistas (IO) e neoplasias, as quais são definidores da AIDS. As IO's mais comuns incluem pneumocitose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns, por sua vez, são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino. Nessa situação, a contagem de linfócito CD4+ já está, na maioria dos casos, abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. Essa é, portanto, a fase final da doença, na qual a maioria dos pacientes portadores do vírus vêm a óbito (5).

#### 4.5. Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da doença é eminentemente laboratorial, e alguns métodos tem destaque nessa função, entre os quais se destacam o PCR (Teste de reação em cadeia da polimerase) e a pesquisa de anticorpos específicos anti-HIV ou do antígeno viral (p24). O primeiro é capaz de detectar o DNA viral e, assim, determinar a carga viral do paciente e com isso ser excelente indicador do estágio da doença e da eficácia do tratamento. A sorologia é teste usado, especialmente o ELISA e o *Western blot*, os quais tem mecanismo diferente para a pesquisa dos anticorpos específicos anti-HIV, mas são mais usados para rastreio de sangue destinado a doação (12). Além disso, a contagem da população de linfócitos T CD4<sup>+</sup> no indivíduo é realizada para predizer o estágio da infecção em que o paciente se encontra (latência ou AIDS). O tratamento do HIV é realizado com grupos de antirretrovirais (ARV's) de diferentes classes, entre os quais se destacam os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (INRT) - Abacavir (ABC), Didanosina (ddI), Lamivudina (3TC), Tenofovir (TDF), Zidovudina (AZT); os inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (INNRT) - Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP), Etravirina (ETR); os inibidores da protease (IP) - Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Ritonavir (RTV); e os inibidores da integrase (INI) - Dolutegravir (DTG) e Raltegravir (RAL) (4,5).

O início do tratamento com os ARV's é recomendado para todas as pessoas que portam o vírus independente da sua carga viral, do estágio clínico da doença e do estágio imunológico. A recomendação de início precoce do tratamento tem alguns objetivos dentre os quais se destacam a redução da morbimortalidade e da transmissão, além de ter impacto na redução da tuberculose, principal IO e causa de mortalidade em pacientes com AIDS. Como já mencionado, todas as pessoas portadoras do HIV têm indicação de início imediato do tratamento com ARV, contudo alguns grupos específicos tem prioridade no atendimento para início da terapia pelos mesmos motivos já mencionados, redução da morbimortalidade e da transmissão, além de redução do índice de doenças oportunistas. Entre esses grupos estão: pessoas sintomáticas; com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 350 células/mm<sup>3</sup>; gestantes; portadores com tuberculose ativa; coinfeção com hepatite B; coinfeção com hepatite C; e pacientes com risco cardiovascular elevado (> 20%). Entende-se como pessoa sintomática, para efeito da priorização do atendimento, aquelas com imunodeficiência avançada (doenças definidora de AIDS) ou moderada. São doenças consideradas da imunodeficiência avançada, dentre outras: síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada a diarreia crônica ou fadiga crônica e febre há mais de um mês; pneumonia bacteriana

recorrente; tuberculose pulmonar e extrapulmonar; sarcoma de Kaposi; neurotoxoplasmose; encefalopatia pelo HIV; criptococose extrapulmonar; micoses disseminadas; linfoma não Hodgkin de células B; carcinoma cervical invasivo; reativação de doença de Chagas; leishmaniose atípica disseminada; etc. Dentro do grupo de doenças que caracterizam a imunodeficiência moderada, estão: perda de peso inexplicada ( $> 10\%$ ); diarreia crônica por mais de um mês; febre persistente inexplicada por mais de um mês; candidíase oral persistente; candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou não responsiva a terapia; infecções bacterianas graves; anemia inexplicada ( $< 8\text{g/dL}$ ), neutropenia ( $< 500$  células/ $\mu\text{L}$ ) e/ou trombocitopenia crônica ( $< 50.000$  células/ $\mu\text{L}$ ); herpes zoster (maior ou igual a 2 episódios ou maior ou igual a 2 dermatômos); neuropatia periférica; entre outras (4,5).

O início precoce do tratamento é fundamental sempre, havendo estudos significativos que indicam que o começo do tratamento com contagens de células menor que 350 por milímetro cúbico reduz significativamente a mortalidade, a progressão da doença e a infecção por doenças oportunistas. Para as gestantes, o início da terapia logo após a 14ª semana de gestação diminui significativamente o risco de transmissão vertical. O uso dos antirretrovirais possui papel fundamental também na prevenção da transmissão, havendo evidências científicas de que cargas virais séricas baixas diminuem consideravelmente as concentrações do vírus nas secreções genitais (5).

O esquema inicial de tratamento com os ARV's tanto em adultos quanto em crianças segue um mesmo parâmetro, havendo necessariamente a combinação de uma dupla de ITRN's com um terceiro medicamento de classe diversa (4,5).

Para adultos, o esquema inicial inclui sempre como ITRN's, o Tenofovir (TDF) e a Lamivudina (3TC). Como terceiro ARV, a indicação pode variar a depender do paciente. O ARV padrão é o Dolutegravir (DTG) – um INI, contudo, para pacientes com tuberculose mas sem critérios de gravidade, o terceiro ARV será o Efavirenz (EFV) – um INNRT, enquanto que os pacientes com tuberculose e com critérios de gravidade, a terceira opção é o Raltegravir (RAL), também um INI. Pacientes com contraindicação ao TDF devem substituir esse ITRN por outro de mesma classe, no caso ou o Abacavir (ABC) ou a Zidovudina (AZT) a depender da positividade ou negatividade do teste HLA-B 5701 (5).

Para crianças e adolescentes, o esquema inicial segue as mesmas regras, havendo sempre uma dupla de ITRN's associada a um terceiro ARV de classe distinta. Há esquemas preferenciais e



alternativos, os quais variam sua apresentação a depender da faixa etária, mas sempre seguem o padrão mencionado (4).

Para crianças de 14 dias a 3 meses de idade, o esquema preferencial inclui como ITRN's o AZT e o 3TC, associado ao Lopinavir (LPV/r), um inibidor da protease. Para crianças de 3 meses a 2 anos, o esquema inclui como ITRN's, o ABC e o 3TC, e como terceiro ARV também o LPV/r. Para os de 2 a 3 anos, os ITRN's são o ABC e o 3TC, enquanto o terceiro ARV é o RAL. Para menores de 3 a 12 anos, o esquema preferencial é o mesmo da faixa anterior. Por fim, o esquema para maiores de 12 anos, incluirá como ITRN's o TDF e o 3TC, e como terceiro ARV o DTG (4).

#### **4.6. Falha terapêutica e resistência viral**

A falha terapêutica para todos os esquemas mencionados, tanto para crianças e adolescentes como para adultos, pode se dar por alguns fatores. O mais comum deles é a má adesão, a qual pode se dar por fatores psicossociais como depressão, uso de substâncias psicoativas, dificuldade de acesso e comorbidades, ou mesmo pelos efeitos adversos dos medicamentos ou posologia complexa. Outros fatores que podem induzir falha terapêutica incluem esquemas inadequados, administração incorreta, interação medicamentosa, posologia equivocada e fatores que induzem má absorção ou excreção acelerada das medicações (5).

Fator de relevante importância relacionada à falha terapêutica e que é assunto de diversos estudos e trabalhos científicos, por ser determinante na escolha dos esquemas de tratamento é a resistência viral. A resistência aos medicamentos antirretrovirais é um dos assuntos mais debatidos acerca da terapia medicamentosa, especialmente pelo aumento crescente visto ao longo dos anos das duas formas de resistência (adquirida ou transmitida) as quais tornaram obsoletos esquemas de tratamento antes eficazes no combate ao HIV. Por resistência transmitida se entende aquela que é passada do portador primário da doença para aquele a quem ele transmite o vírus, sendo causa menos comum de falha virológica quando comparada à resistência adquirida. Esta última, por sua vez, é a forma principal de falha virológica e terapêutica, sendo fortemente associada à má adesão ao tratamento. Durante os períodos de adesão irregular, níveis séricos baixos dos antirretrovirais, inadequados para a supressão da carga viral, exercem pressão seletiva sobre a população de vírus, fazendo emergir subpopulações resistentes aos medicamentos (5).

O fenômeno da resistência é, como já dito, fundamental guia na escolha de esquemas antirretrovirais iniciais, assim como na escolha de esquemas alternativos, especialmente

porque, ao contrário de outros fatores de falha virológica citados, como má adesão e posologia inadequada, ele não é possível de controle por parte dos sujeitos envolvidos no processo de tratamento (médico e paciente).

Reconhecida a falha virológica, recomenda-se a pesquisa de verificação de resistência viral ao ARV, devendo o paciente se submeter a teste de genotipagem a fim de realizar terapia de resgate. Dentre as principais vantagens da genotipagem, destacam-se a possibilidade de escolha de esquemas de ARV's com maior chance de supressão viral, com base na identificação de perfis de resistência; propicia o uso de medicamentos por períodos mais prolongados; previne trocas desnecessárias de ARV's; previne toxicidade de medicamentos inativos; além de melhorar a relação custo-efetividade do tratamento. Em resumo, o teste otimiza a escolha de terapia de resgate, reduzindo o acúmulo em sequência de mutações e de ampla resistência aos antirretrovirais. No âmbito do SUS, a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) é o instrumento adequado à verificação de resistência e deve ser sempre realizado quando há falha virológica confirmada em dois exames consecutivos de carga viral, com intervalo de quatro semanas entre eles; além de haver carga viral > 500 cópias/ mL e uso regular de ARV por pelo menos 6 meses (5).

#### **4.7. Epidemiologia no Brasil**

Segundo o Ministério da Saúde, em seu Boletim Epidemiológico 2019, no Brasil, foram detectados 43.941 novos casos de HIV e 37.161 casos de AIDS, notificados no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), com uma taxa de detecção de 17,8/100.000 habitantes, totalizando no período de 1980 a junho/2019, 966.058 casos de AIDS no país. Apesar dos números alarmantes, tem sido detectada uma redução da taxa de AIDS no Brasil, que passou de 21,7/100.000 habitantes em 2012 para 17,8/100.000 habitantes em 2018, um decréscimo de 16,8%, muito em razão do Programa “tratamento para todos” implementado em dezembro de 2013 (13).

Também em 2018, foram registrados um total de 10.980 óbitos por causa básica AIDS, com uma taxa de mortalidade de 4,4/100.000 habitantes. Essa taxa de mortalidade sofreu um decréscimo de 22,8% entre 2014 e 2018, muito provavelmente pelo já mencionado Programa “tratamento para todos” e pela ampliação do diagnóstico precoce da infecção pelo HIV (13).

#### **4.8. Implicação**

O estudo da prevalência da resistência dos ARV's no país se mostra de suma importância no melhor direcionamento do regime medicamentoso inicial mais eficaz, assim como no direcionamento de terapia de resgate, quando o esquema inicial apresentar falha virológica.

Muito embora muitos estudos já tenham sido realizados no Brasil e no mundo, rastreando a resistência aos antirretrovirais, no Brasil ainda não existe revisão sistemática que traga a prevalência dos ARV's por classe, especialmente dos INRT's, classe de medicamento usado como primeira linha em todos os esquemas terapêuticos iniciais ou de resgate.

## 5. MÉTODO

### 5.1. Tipo de estudo e Estratégia PICO

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática sem metanálise de estudos originais em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados em qualquer ano, em que a estratégia de busca será orientada segundo o método PICO (*Population, Intervention, Comparisson and Outcomes*), com descritores pesquisados na base de dados do MeSH, seguindo o seguinte critério: P- Pacientes portadores do HIV tipo 1 ou tipo 2 no Brasil; I- terapia antirretroviral com ARV's da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo a Nucleosídeo (INRT); C – não se aplica; O- resistência transmitida e adquirida aos ARV's da classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo a Nucleosídeo (INRT).

### 5.2. Descritores, base de dados e protocolo PRISMA

Os estudos foram buscados na base de dados do Scielo e PubMed utilizando como base de busca os seguintes descritores: (HIV OR AIDS) AND ("drug Resistance" OR "Drug Resistance mutation") AND (antiretroviral OR "antiretroviral agents" OR "anti-retroviral agents" OR "antiretroviral therapy" OR "anti-retroviral therapy") AND Brazil\*.

A Scielo (Scientific Eletronic Library Online) é uma biblioteca online que contém abrangente gama de periódicos científicos brasileiros. O objetivo da plataforma é proporcionar amplo acesso a coleções de periódicos, aos fascículos de cada título de periódico, assim como aos textos completos dos artigos.

O PubMed, por sua vez, é também uma biblioteca eletrônica com vasto banco de dados das ciências Biomédicas, disponível desde 1996 e contendo mais de 30 milhões citações e resumos da literatura biomédica, sempre revisada por pares. O PubMed foi desenvolvido e é mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), na Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (NLM), a qual é localizada no National Institutes of Health (NIH).

O presente estudo foi realizado de acordo com o protocolo Prisma, sendo realizado todo o checklist, em todos os tópicos da revisão, como título, resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e financiamento (9).

### 5.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no presente trabalho artigos que apresentaram descrição de tratamento com antirretrovirais no Brasil, em nacionais ou estrangeiros portadores de HIV tipo 1 ou 2, com a classe dos INRT's, e que indiquem ao final do estudo o índice de resistência

primária/transmitida ou secundária/adquirida desses pacientes a fim de possibilitar a coleta de dados e realização do estudo.

Foram excluídos do presente estudo os artigos que não trouxeram de forma discriminada a prevalência da resistência dos antirretrovirais por classe, mais especificamente se não trouxeram de forma expressa a prevalência da resistência dos INRT's. De igual modo, foram excluídos do presente estudo artigos com desenho de estudo longitudinal, assim como estudos que não discriminarem os métodos diagnósticos utilizados para investigação das taxas de resistência aos ARV's.

#### **5.4. Variáveis extraídas dos estudos avaliados**

O presente estudo tem como foco extrair os índices de prevalência de resistência aos antirretrovirais da classe dos INRT's, contudo, para tanto, algumas variáveis foram igualmente extraídas e analisadas para efeito de levantamento de dados como tipo de estudo realizado, se houve tratamento prévio com ARV, tempo de tratamento com ARV, carga viral antes e após o tratamento, contagem de células CD4+, etc.

#### **5.5. Qualidade dos estudos avaliados**

A qualidade de todos os artigos objeto da revisão sistemática foi avaliada pelo método Joanna Briggs, mais especificamente no que se refere à avaliação de estudos transversais e de coorte, desenhos de estudo objeto dessa revisão sistemática (14).

A qualidade dos estudos transversais foi avaliada de acordo com o *checklist* proposto pelo instrumento que inclui 8 perguntas. As perguntas poderiam ter resposta positiva, negativa, entender que o estudo não esclarecia a questão ou indicar que a pergunta não se aplicava ao estudo. A avaliação quantitativa foi feita de modo percentual, dividindo-se o total de respostas positivas pelo total de perguntas aplicáveis ao estudo. Saliente-se que uma das perguntas, relativa à existência de fatores de confusão no estudo, foi considerada como positiva caso não houvesse o referido fator de confusão, portanto contabilizada no numerador da fração em caso de resposta negativa, diferentemente das demais perguntas, que eram contabilizadas em caso de resposta positiva.

A qualidade dos estudos de coorte foi verificada da mesma forma, de modo percentual, sendo que neste caso havia 12 perguntas que também poderiam ser positiva, negativa, entender que o estudo não esclarecia a questão ou indicar que a pergunta não se aplicava ao estudo. O questionário também inclui uma questão sobre a existência de fatores de confusão, e foi contabilizada da mesma forma que a explicada acima para os estudos transversais.

Os resultados da avaliação, como dito, foram descritos na tabela de resultados em forma percentual, através da razão entre os itens/perguntas considerados presentes no estudo (numerador) e o total de itens/perguntas totais aplicáveis ao estudo (denominador), tivessem resposta negativa ou positiva.

#### **5.6. Etapas da realização da revisão sistemática**

Primeiramente foi feita a busca segundo os descritores mencionados acima nas plataformas Scielo e PubMed. Em seguida foi realizada a leitura do título e resumo dos trabalhos encontrados e foram selecionados para leitura integral aqueles que atenderem os critérios de inclusão relatados acima e, ao mesmo tempo, não se encaixem em algum dos critérios de exclusão. Selecionado os artigos, estes passaram por leitura integral a fim de serem novamente selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão. Aqueles que restaram foram, finalmente, objeto do trabalho final.

#### **5.7. Submissão ao CEP**

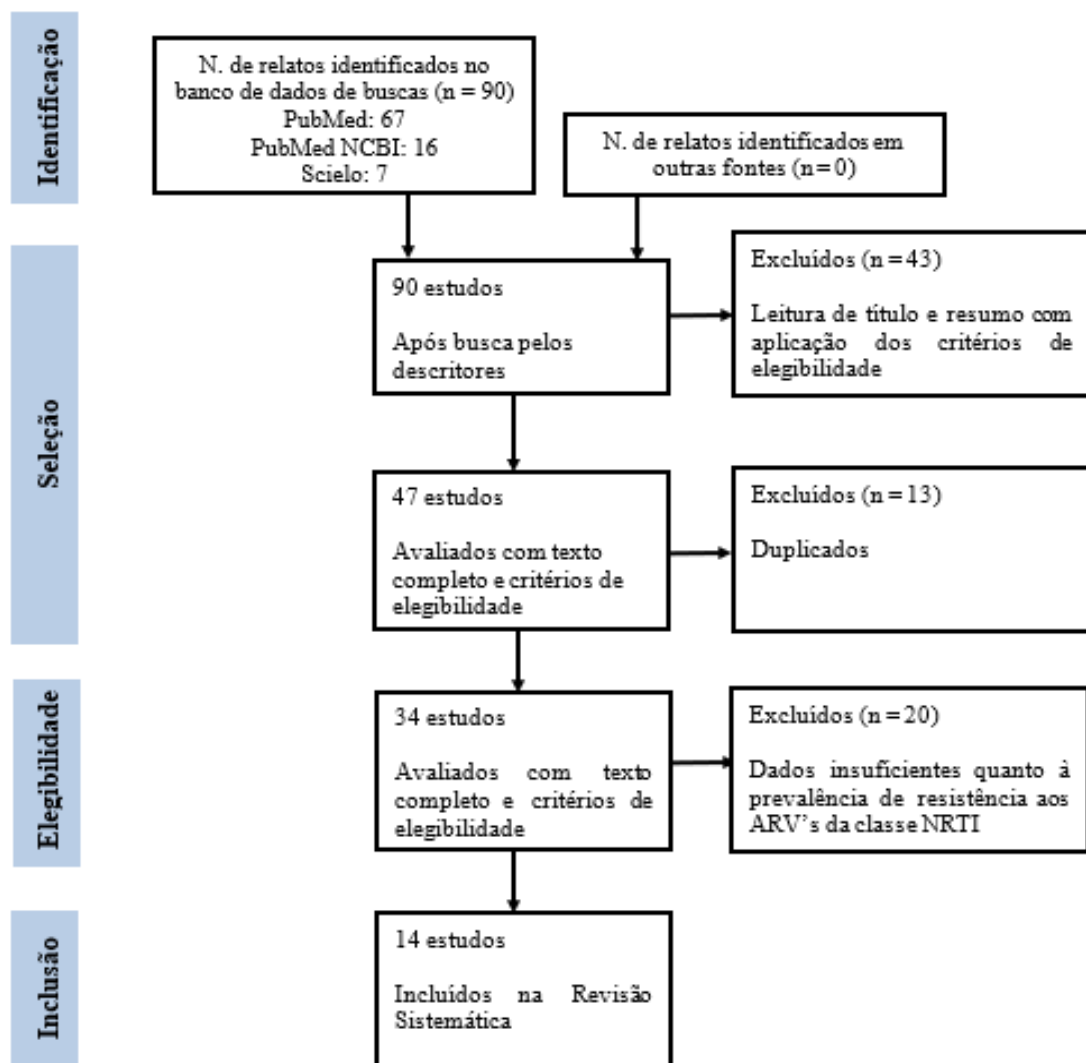
O trabalho a ser realizado prescinde de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, haja vista se tratar de uma revisão sistemática de resultados de estudos já publicados, além de não promover qualquer outra atividade que necessite de aprovação do referido Comitê.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Seleção dos estudos

Foram inicialmente identificados 90 artigos segundo os descritores de busca nos bancos de dados do PubMed (67), PubMed NCBI (16) e Scielo (7). Após leitura de título e resumo, foram excluídos 43 estudos por não se amoldarem aos critérios de inclusão estabelecidos. Dos 47 restantes, 13 foram excluídos por serem duplicados, restando 34 estudos para leitura integral do texto. Após leitura do texto, 20 estudos foram excluídos por não trazerem dados relativos à prevalência de resistência dos antirretrovirais da classe do NRTI, restando, ao final, 14 estudos, os quais foram selecionados para esta revisão sistemática. (Figura 1)

**Figura 1 – Fluxograma de busca, seleção e análise dos estudos da revisão.**



## 6.2. Análise dos estudos

Todos os trabalhos selecionados para esta revisão fizeram análise da prevalência de resistência de três das principais classes de medicamentos antirretrovirais no Brasil – NRTI, NNRTI e PI, com exceção do estudo de Leda, o qual não trouxe dados relativos à resistência aos PI's (15) (Tabela 1).

Todas as regiões do país (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) tiveram estudos abarcados por esta revisão, sendo que a maioria deles se restringiu à análise da população de uma cidade específica ou, às vezes, de um estado determinado. Dois estudos, contudo, fizeram análise abarcando todo o território nacional (15,16) (Tabela 1).

Metade dos estudos tiveram um tamanho amostral inferior a 100 (cem) pessoas, sendo que apenas 2 (dois) tiveram amostra superior a 1.000 (mil) participantes. As populações avaliadas, em sua maioria, eram de pacientes sem tratamento prévio com antirretrovirais, contudo, alguns estudos trouxeram populações em tratamento (17–21) (Tabela 1).

Dez trabalhos são estudos transversais, enquanto os 4 (quatro) restantes são estudos de coorte (17,18,22,23). Todos trouxeram como mecanismo de rastreamento tanto da resistência transmitida quanto da resistência adquirida a HIV Drug Resistance Database da Universidade de Stanford (Tabela 1).

Todas as populações estudadas eram pacientes com diagnóstico prévio de HIV-1, tendo como principais subtipos predominantemente o B, C e F, todavia, os subtipos D e G também se fizeram presentes em uma minoria dos estudos, assim como subtipos recombinantes (Tabela 1).

Como mencionado, a maioria dos estudos fez avaliação apenas de resistência transmitida, de modo que os pacientes não foram submetidos à TARV prévia. Portanto, apenas 2 (dois) estudos trouxeram discriminadamente o tratamento ofertado à população estudada (20,24). Além disso, cerca de metade dos trabalhos trouxeram dados relativos à carga viral e à contagem de linfócitos TCD4+ dos pacientes (Tabela 1).



**Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados (n = 14)**

| Autor/ano/local                                         | Amostra                      | Desenho de Estudo    | Subtipos de HIV                        | TARV                                                                                                                                               | Tempo de TARV                                                                                      | Carga viral antes/após TARV                                                                                                                                                                           | Contagem de TCD4+ antes/após TARV                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leal, 2020</b><br><b>Maranhão, Brasil</b>            | 633                          | Transversal          | HIV-1 (B, C, D, F, BC, BF)             | Não informado                                                                                                                                      | 9 anos                                                                                             | Não informado                                                                                                                                                                                         | Não informado                                                                                                                                                                                 |
| <b>Constantinov, 2020</b><br><b>São Paulo, Brasil</b>   | 358 (249 naïve; 109 em TARV) | Coorte retrospectiva | HIV-1 (B, C, F, BF)                    | Não informado                                                                                                                                      | Não informado                                                                                      | Não informado                                                                                                                                                                                         | Não informado                                                                                                                                                                                 |
| <b>Soldi, 2019</b><br><br><b>São Paulo, Brasil</b>      | 1.696                        | Coorte retrospectiva | HIV-1 (B, C, F, BC, BF e outros)       | Não informado                                                                                                                                      | 8 a 14 anos (Média = 8 anos)                                                                       | <b>Antes:</b> Não informado<br><br><b>Depois:</b> < 1.000 cópias/mL (24,2%); >100.000 cópias/mL (24,3%)                                                                                               | <b>Antes:</b> Não informado<br><br><b>Depois:</b> Média: 271 células/mm <sup>3</sup>                                                                                                          |
| <b>Tanaka, 2019</b><br><b>Campo Grande (MS), Brasil</b> | 150                          | Transversal          | HIV-1 (B, C, D, F1, outros)            | Apenas pacientes naïve                                                                                                                             | Apenas pacientes naïve                                                                             | Não informado                                                                                                                                                                                         | Não informado                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bahls, 2019</b><br><br><b>Paraná, Brasil</b>         | 150                          | Transversal          | HIV-1 (B, C, F, BC, BF, BCF, BDF, BCH) | Apenas pacientes naïve                                                                                                                             | Apenas pacientes naïve                                                                             | <b>Antes:</b> Portadores crônicos (média = 4.61 log <sub>10</sub> cópias/mL); Portadores recentes (média = 3.88 log <sub>10</sub> cópias/mL)/<br><b>Depois:</b> Pacientes não foram submetidos a TARV | <b>Antes:</b> Portadores crônicos (média = 317 células/mm <sup>3</sup> ); Portadores recentes (média = 583 células/mm <sup>3</sup> )/<br><b>Depois:</b> Pacientes não foram submetidos a TARV |
| <b>Coelho, 2018</b><br><br><b>São Paulo, Brasil</b>     | 596                          | Transversal          | HIV-1 (B, C, D, F, G, AG, BF, outros)  | TARV fornecida após coleta de amostras para rastreio de resistência transmitida: <b>TDF-3TC-EFV; TDF-3TC-AZT; AZT-3TC-LPV; TDF-3TC-LPV; outros</b> | TARV fornecida após coleta de amostras para rastreio de resistência transmitida: <b>48 semanas</b> | <b>Antes:</b> Média = 4.49 log <sub>10</sub> cópias/mL<br><br><b>Depois*:</b> < 1.000 cópias/mL (96,4%); < 200 cópias/mL (94,8%); LoD** (91,7%); TND*** (65,3%)                                       | <b>Antes:</b> Média = 497 células/mm <sup>3</sup> /                                                                                                                                           |

**Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados (n = 14) (continuação)**

| Autor/ano/local                    | Amostra                                           | Desenho de Estudo | Subtipos de HIV         | TARV                                                                                                       | Tempo de TARV          | Carga viral antes/após TARV                                                                                        | Contagem de TCD4+ antes/após TARV                                                                               |
|------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pimenta, 2018</b>               | 38 (18 naïve; 20 em TARV)                         | Transversal       | HIV-1 (B, F1, BF, KF)   | AZT-3TC-NFV; AZT-3TC-LPV-r-RTV; AZT-3TC-EFV; AZT-3TC-outro                                                 | Não informado          | <b>Naïve:</b> Média = 9.521 cópias/mL                                                                              | <b>Naïve:</b> Média = 299 células/mm <sup>3</sup>                                                               |
| <b>Ribeirão Preto (SP), Brasil</b> |                                                   |                   |                         |                                                                                                            |                        | <b>Em TARV (não foi medida carga viral antes da TARV):</b> Média = 10.995 cópias/mL                                | <b>Em TARV (não foi medida contagem TCD4+ antes da TARV):</b> Média = 333 células/mm <sup>3</sup>               |
| <b>Leda, 2018</b>                  | 25                                                | Transversal       | Não informado           | TARV fornecida a após coleta de amostras para rastreio de resistência transmitida*****: <b>AZT-3TC-EFZ</b> | Não informado          | <b>Antes:</b> Com TDRM: média = 3.6 log <sub>10</sub> cópias/mL; Sem TDRM: média = 4.2 log <sub>10</sub> cópias/mL | <b>Antes:</b> Com TDRM: média = 759.0 células/mm <sup>3</sup> ; Sem TDRM: média = 550.1 células/mm <sup>3</sup> |
| <b>Brasil</b>                      |                                                   |                   |                         |                                                                                                            |                        | <b>Depois:</b> Não informado                                                                                       | <b>Depois:</b> Não informado                                                                                    |
| <b>Arruda, 2018</b>                | 1568                                              | Transversal       | HIV-1 (B, C, F, outros) | Apenas pacientes naïve                                                                                     | Apenas pacientes naïve | <b>Antes (não houve TARV)</b> Média = 4.739 log <sub>10</sub> cópias/mL/                                           | Não informado                                                                                                   |
| <b>Brasil</b>                      |                                                   |                   |                         |                                                                                                            |                        |                                                                                                                    |                                                                                                                 |
| <b>Ferreira, 2017</b>              | 43                                                | Coorte            | HIV-1 (B, C, F, outros) | Apenas pacientes naïve                                                                                     | Apenas pacientes naïve | <b>Antes (não houve TARV):</b> Média = 4.8 log <sub>10</sub> cópias/mL                                             | <b>Antes (não houve TARV):</b> Média = 593 células/mm <sup>3</sup>                                              |
| <b>Rio de Janeiro, Brasil</b>      |                                                   |                   |                         |                                                                                                            |                        |                                                                                                                    |                                                                                                                 |
| <b>Machado, 2017</b>               | 30 (rastreamento de resistência de NRTI e NNRTI); | Transversal       | HIV-1 (B, C, F)         | TDF-FTC; AZT-3TC; 3TC-ABC                                                                                  | Não informado          | <b>Antes:</b> Não informado                                                                                        | <b>Antes:</b> Não informado                                                                                     |
| <b>Pará, Brasil</b>                | 34 (rastreamento de resistência de PI)            |                   |                         |                                                                                                            |                        | <b>Depois:</b> Média (de 23 pacientes) = 3.699 log <sub>10</sub> cópias/mL                                         | <b>Depois:</b> Média (de 28 pacientes) = 365.04 células/μL                                                      |

**Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados (n = 14) (continuação)**

| Autor/ano/local               | Amostra                           | Desenho de Estudo    | Subtipos de HIV                  | TARV          | Tempo de TARV | Carga viral antes/após TARV                                                                                          | Contagem de TCD4+ antes/após TARV                                     |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Andrade, 2017</b>          | 117                               | Coorte retrospectiva | HIV-1 (B, C, F1, BC, BF, BD, KC) | Não informado | Não informado | <u>Antes (não houve TARV):</u> < 1.500 cópias/mL (0%); 1.500-50.000 (46,2%); 50.000-100.000 (12,8%); > 100.000 (41%) | Não informado                                                         |
| <b>Manaus (AM), Brasil</b>    |                                   |                      |                                  |               |               |                                                                                                                      |                                                                       |
| <b>Corado, 2017</b>           | 71                                |                      |                                  |               |               |                                                                                                                      |                                                                       |
| <b>Roraima, Brasil</b>        | (12 Naïve;<br>59 com TARV prévio) | Transversal          | HIV-1 (B, C)                     | Não informado | Não informado | Média (de todos os pacientes, naïve e em TARV) = 56,614 cópias/mL                                                    | Média (de todos os pacientes, naïve e em TARV) = 448 células/ $\mu$ L |
| <b>Delatorre, 2016</b>        | 87                                | Transversal          | HIV-1 (B, C, F1, BF, AG, outros) | Não informado | Não informado | <u>Antes (não houve TARV):</u><br>Média = 4.04 $\log_{10}$ cópias/mL                                                 | <u>Antes (não houve TARV):</u><br>Média = 413 células/mm <sup>3</sup> |
| <b>Rio de Janeiro, Brasil</b> |                                   |                      |                                  |               |               |                                                                                                                      |                                                                       |

\* Amostra de 421 dos 596 pacientes. \*\* LoD = *Limit of Detection*. \*\*\* TND = *Target Not Detected*. \*\*\*\*\* TARV fornecida a 14 dos 25 pacientes TARV = Terapia antirretrovira

De todos os estudos dessa revisão, apenas 3 (três) trouxeram dados simultâneos de resistência adquirida e transmitida, sendo que o restante trouxe estudo de resistência isoladamente, ou da resistência transmitida ou da adquirida (18,20,21) (Tabela 2).

A resistência transmitida aos PI variou de 0% a 8%, demonstrando baixa prevalência nessa classe de ARV. A resistência transmitida aos NNRTI, por sua vez, variou de 0% a 13,7%, demonstrando igualmente níveis não elevados de resistência nessa classe de antirretroviral. E, por fim, a resistência transmitida aos NRTI variou também entre 0% e 8%, demonstrando baixo índice de resistência também nessa classe de medicamentos (Tabela 2).

Realizando uma média ponderada dos valores de resistência aos NRTI, considerando o tamanho amostral de cada estudo, tem-se uma prevalência de resistência transmitida de 3,78%, número que se aproxima do valor de resistência do estudo de maior tamanho amostral (n=1.568), o qual apresentou 3,6% de resistência transmitida aos NRTI (25–28) (Tabela 2).

A resistência adquirida, ao seu tempo, foi apresentada por apenas 5 (cinco) estudos, variando para os PI de 5% a 32,1%, demonstrando um maior índice quando comparado aos índices de prevalência da resistência transmitida para essa mesma classe de medicamento. Quanto aos NNRTI, a prevalência variou entre 5% e 59,9%, demonstrando intervalo alargado entre o valor mínimo e máximo de resistência, fato não notado quando da análise da prevalência de resistência transmitida para os NNRTI. Por fim, a prevalência relativa aos NRTI variou, nos 5 (cinco) estudos, de 20% e 69,6% , apresentado do mesmo modo intervalo bastante alargado (Tabela 2).

Realizando-se uma média ponderada da resistência adquirida aos NRTI, tem-se um valor de 66,42%, valor que se aproxima muito dos índices de resistência dos dois maiores estudos (tamanhos amostrais de n=633 e n=1.696 participantes) que trouxeram dados de resistência adquirida (Tabela 2).

**Tabela 2 – Prevalência de resistência e análise de qualidade dos estudos**

| Autor/ano/local                                         | Método de avaliação da resistência               | Tipo(s) de resistência analisada | Prevalência de resistência transmitida     | Prevalência de resistência adquirida          | Prevalência de resistência total*             | Escore na avaliação pelo método Joanna Briggs |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Leal, 2020</b><br><br>Maranhão, Brasil               | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Adquirida                        | -                                          | NRTI (65,2%);<br>NNRTI (57,8%);<br>PI (18,6%) | Semelhante à resistência adquirida            | 100%                                          |
| <b>Constantinov, 2020</b><br><br>São Paulo, Brasil      | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida e adquirida          | NRTI (4%);<br>NNRTI (4,8%);<br>PI (1,6%)   | NRTI (57,8%);<br>NNRTI (49,5%);<br>PI (32,1%) | NRTI (20,4%);<br>NNRTI (18,4%);<br>PI (10,9%) | 100%                                          |
| <b>Soldi, 2019</b><br><br>São Paulo, Brasil             | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Adquirida                        | -                                          | NRTI (69,6%);<br>NNRTI (59,9%);               | Semelhante à resistência adquirida            | 100%                                          |
| <b>Tanaka, 2019</b><br><br>Campo Grande (MS), Brasil    | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (8%);<br>NNRTI (4,7%);<br>PI (2%)     | -                                             | Semelhante à resistência transmitida          | 100%                                          |
| <b>Bahls, 2019</b><br><br>Paraná, Brasil                | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (2,7%);<br>NNRTI (3,3%);<br>PI (0,7%) | -                                             | Semelhante à resistência transmitida          | 100%                                          |
| <b>Coelho, 2018</b><br><br>São Paulo, Brasil            | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (3,7%);<br>NNRTI (6,9%);<br>PI (2,2%) | -                                             | Semelhante à resistência transmitida          | 100%                                          |
| <b>Pimenta, 2018</b><br><br>Ribeirão Preto (SP), Brasil | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida e adquirida          | NRTI (0%);<br>NNRTI (0%); PI (0%)          | NRTI (20%);<br>NNRTI (5%); PI (15%)           | NRTI (10,5%);<br>NNRTI (2,6%);<br>PI (7,9%)   | 100%                                          |

**Tabela 2 – Prevalência de resistência e análise de qualidade dos estudos (continuação)**

| Autor/ano/local                                  | Método de avaliação da resistência               | Tipo(s) de resistência analisada | Prevalência de resistência transmitida      | Prevalência de resistência adquirida   | Prevalência de resistência total*            | Escore na avaliação pelo método Joanna Briggs |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Leda, 2018</b><br>Brasil                      | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (6,9%);<br>NNRTI (4,9%)                | -                                      | Semelhante à resistência transmitida         | 100%                                          |
| <b>Arruda, 2018</b><br>Brasil                    | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (3,6%);<br>NNRTI (5,8%);<br>PI (1,6%)  | -                                      | Semelhante à resistência transmitida         | 85%                                           |
| <b>Ferreira, 2017</b><br>Rio de Janeiro, Brasil  | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (2,3%);<br>NNRTI (11,6%);<br>PI (4,7%) | -                                      | Semelhante à resistência transmitida         | 100%                                          |
| <b>Machado, 2017</b><br>Pará, Brasil             | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (3,3%);<br>NNRTI (3,3%);<br>PI (5,8%)  | -                                      | Semelhante à resistência transmitida         | 85%                                           |
| <b>Andrade, 2017</b><br>Manaus (AM), Brasil      | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (1,7%);<br>NNRTI (13,7%);<br>PI (3,4%) | -                                      | Semelhante à resistência transmitida         | 100%                                          |
| <b>Corado, 2017</b><br>Roraima, Brasil           | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida e adquirida          | NRTI (0%);<br>NNRTI (8,3%);<br>PI (0%)      | NRTI (20%);<br>NNRTI (24%);<br>PI (5%) | NRTI (16,9%);<br>NNRTI (21,1%);<br>PI (4,2%) | 85%                                           |
| <b>Delatorre, 2016</b><br>Rio de Janeiro, Brasil | HIV Drug Resistance Database Stanford University | Transmitida                      | NRTI (5,7%);<br>NNRTI (5,7%);<br>PI (8%)    | -                                      | Semelhante à resistência transmitida         | 100%                                          |

### **6.3. Análise da qualidade dos estudos**

Os estudos incluídos nesta revisão foram considerados de qualidade boa em sua totalidade, na medida em que apresentaram percentual de qualidade que variou entre 85% e 100%. 11 dos 14 estudos analisados tiveram respostas positivas para todas as perguntas aplicáveis, de modo que obtiveram índice de 100%. Os três estudos que obtiveram avaliação de 85% foram todos estudos transversais. Corado e Machado não apresentaram análise estatística para os resultados encontrados, ao passo que Arruda não descreveu de forma detalhada a população objeto do estudo e suas características (16,21,27) (Tabela 2).

## 7. DISCUSSÃO

Todos os estudos incluídos nesta revisão trouxeram a análise de resistência às três principais classes de antirretrovirais (PI, NNRTI e NRTI), sendo que três trouxeram avaliação da resistência transmitida e adquirida no mesmo estudo, ao passo que os demais trouxeram ora análise da resistência transmitida, ora da resistência adquirida isoladamente. Apenas um estudo não trouxe avaliação de resistência às três classes de antirretrovirais, não trazendo resistência aos PI's.

Os principais subtipos de HIV presentes foram B, C e F, mas outros subtipos também foram encontrados na população estudada embora em menores proporções.

A prevalência de resistência transmitida variou de 0% a 8% para os PI's; de 0% a 13,7% para os NNRTI; e de 0% a 8% para os NRTI's, sendo que a média ponderada da resistência transmitida aos NRTI's ficou em 3,78%. Por sua vez, a resistência adquirida variou de 5% a 32,1% para os PI's; de 5% a 59,9% para os NNRTI's; e de 20% a 69,6% para os NRTI's, sendo que a média ponderada da resistência adquirida aos NRTI's foi de 66,42%.

Os achados aqui encontrados foram corroborados por revisão sistemática de 2016, a qual fez uma avaliação da resistência transmitida em países da América Latina e Caribe entre os anos de 2000 e 2015, com um total de 98 estudos, sendo realizada metanálise de 81 destes estudos comparando os períodos de 2000-2005 e 2006-2015. Como resultados, foi verificada uma resistência transmitida global aos NRTI's de 4% em todos os países da América Latina e Caribe avaliados, em uma população total de 11.441 indivíduos. No Brasil, por sua vez, foi avaliada uma população de 4.954 pacientes, distribuídos em todas as regiões do país, com uma prevalência de resistência transmitida aos NRTI's total de 4,4%. A resistência transmitida aos NRTI's por região foi de 5,4%, 3,8%, 3% e 2,7%, no Caribe, Mesoamérica, Andes e Cone Sul, respectivamente. Como mencionado, o estudo não avaliou resistência adquirida aos antirretrovirais (29).

Quanto às outras classes de medicamentos, foi encontrada na revisão de Avila-Rios, uma resistência transmitida global na América Latina e Caribe de 3,6% e 1,7% para os NNRTI's e PI's respectivamente. No Brasil, a resistência aos NNRTI's e PI's foi de 3,5% e 2,1%, respectivamente. Além disso, no Caribe, Mesoamérica, Andes e Cone Sul, a resistência aos NNRTI's foi de 4,9%, 3,5%, 2,1% e 3,7%, respectivamente; ao passo que a resistência transmitida aos PI's nessas mesmas regiões foi de 0,8%, 1,4%, 2,2% e 1,4%, respectivamente (29).



Comparando os achados, conclui-se que tanto a resistência transmitida global para os NRTI's encontrada na América Latina e Caribe (4%) quanto a encontrada para o Brasil (4,4%) se aproximam bastante da média de resistência encontrada na presente revisão. De igual modo, as resistências transmitidas aos NNRTI's e PI's encontrados na revisão de Avila-Rios também se aproximam bastante da encontrada nesta revisão sistemática.

Muito embora os tamanhos amostrais de alguns estudos avaliados nesta revisão sistemática sejam pequenos, o que poderia distorcer os resultados encontrados, o resultado final da resistência transmitida aos NRTI's foi bastante semelhante (4% vs. 3,78%), o que sugere a fidedignidade dos dados encontrados.

A prevalência de resistência transmitida no país aos NRTI's encontrada no presente trabalho, muito embora considerada baixa (< 5%) pela Organização Mundial da Saúde tem como principais causas alguns fatores presentes especialmente nas populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, a exemplo de: larga cobertura dos antirretrovirais para a população desde o início dos anos 90, o que favoreceu a disseminação da resistência ao longo dos anos; baixa adesão ao tratamento, o que faz que grande parte dos indivíduos com o vírus necessitem de dois ou até três regimes em sequência favorecendo a resistência; descontinuação do tratamento por falta de medicamentos fornecidos pelo Sistema de Saúde, o que favorece a interrupção do tratamento e a não supressão da carga viral e consequentemente a própria resistência (29).

Algumas limitações ao presente trabalho podem ser citadas. A primeira delas é a reduzida amostra de alguns dos estudos incluídos, o que poderia ter distorcido a prevalência de resistência tanto para mais quanto para menos. Contudo, esse viés parece ter sido sanado com o cálculo da média ponderada de resistência, o que pode ser confirmado pela própria consonância entre os resultados do presente estudo e da metanálise de Avila-Rios. Além disso, limitações como o pequeno número de estudos avaliados e a não homogeneidade das regiões do país analisadas podem ter comprometido a análise final da prevalência de resistência aos NRTI's. Por fim, apenas duas bases de dados foram utilizadas na pesquisa de trabalhos para essa revisão, o que pode ter excluído certo número de trabalhos que investigaram resistências aos ARV's no período estudado e que poderiam ter impacto nos resultados deste trabalho.

O presente trabalho possui grande relevância no que diz respeito à orientação de escolha dos melhores regimes de ARV's na população brasileira, pois conforme a prevalência de resistência encontrada, especialmente a resistência transmitida, tem-se que os regimes de escolha no Brasil

apresentam baixa resistência segundo diretrizes da OMS, sugerindo que os regimes de primeira linha adotados ainda se mostram eficazes para tratamento contra o HIV. Além disso, serve como fundamento e argumento para implementação de políticas públicas de rastreio e identificação prévia ao tratamento das resistências transmitidas, otimizando assim a escolha do regime medicamentoso inicial. Por fim, também se mostra relevante como indicador de necessidade da educação da população quanto à correta e contínua adesão aos regimes antirretrovirais. Por fim, é uma das formas de controle indireto da transmissibilidade do vírus, afinal cargas virais controladas diminuem a transmissão do vírus conforme já comprovado há algum tempo em diversos estudos.

Novas pesquisas, contudo se mostram necessárias, especialmente com trabalhos de grande tamanho amostral e que abarquem homogeneamente a população brasileira em suas diferentes regiões, especialmente para servirem como fundamento ao desenvolvimento de estratégias de rastreio de resistências na população brasileira a qual ainda não dispõe de rastreio universal quando do diagnóstico da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Coura JR. Síntese de doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
2. Ministério da Saúde. O vírus da AIDS, 20 anos depois.
3. Guércio PM da S. História da AIDS no Brasil.
4. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>
5. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
6. UNAIDS. Estatísticas.
7. Ministério da Saúde. Brasil mais do que dobra o tempo de sobrevivência de pessoas com AIDS. 2019.
8. UNAIDS. OMS chama atenção para risco de resistência a medicamento para HIV [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://unids.org.br/2017/07/oms-atencao-ameaca-resistencia-medicamentos-hiv/>
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 9th ed. Elsevier;
10. Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento" Unidade de Assistência [Internet]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids\\_etiologia\\_clinica\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf)
11. Pesquisa detalha distribuição dos subtipos do HIV no Brasil [Internet]. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-09/pesquisa-detalha-distribuicao-dos-subtipos-do-hiv-no-brasil>
12. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiologia Médica. 8th ed. Rio de Janeiro:

- Elsevier; 2017.
13. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019. 2019;
  14. Critical Appraisal tools [Internet]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
  15. Leda AR, Hunter J, Oliveira UC, Azevedo IJ, Sucupira MCA, Diaz RS. Insights about minority HIV-1 strains in transmitted drug resistance mutation dynamics and disease progression. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Jul 1;73(7):1930–4. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/73/7/1930/4978320>
  16. Arruda MB, Boullosa LT, Cardoso CC, da Costa CM, Brites C, de Lima ST, et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2018 Mar;21(3):e25032. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jia2.25032>
  17. Soldi G de FR, Ribeiro IC, Ahagon CM, Coelho LPO, Cabral GB, Lopes GISL, et al. Major drug resistance mutations to HIV-1 protease inhibitors (PI) among patients exposed to PI class failing antiretroviral therapy in São Paulo State, Brazil. Charpentier C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Oct 1;14(10):e0223210. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0223210>
  18. Oliveira Constantinov E, Brígido LF de M, Fonseca LAM, Casseb J, ADEE 3002 Outpatient Clinical Workgroup. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations in HIV Seropositive Patients from an Outpatient Clinic of a Large University Hospital from São Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(3):200–4.
  19. Leal É, Arrais CR, Barreiros M, Farias Rodrigues JK, Silva Sousa NP, Duarte Costa D, et al. Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. Menéndez-Arias L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Mar 27;15(3):e0230878. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0230878>
  20. Pimenta ATM, Correa IA, Melli PP dos S, Abduch R, Duarte G, Couto-Fernandez JC, et al. HIV-1 genetic diversity and resistance to antiretroviral drugs among pregnant women in Ribeirão Preto (SP), Brazil. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2018 Mar;136(2):129–35. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802018000200129&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802018000200129&lng=en&tlng=en)

21. Corado A de LG, Bello G, Leão RAC, Granja F, Naveca FG. HIV-1 genetic diversity and antiretroviral drug resistance among individuals from Roraima state, northern Brazil. Paraskevis D, editor. PLoS One [Internet]. 2017 Mar 16;12(3):e0173894. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0173894>
22. Ferreira ACG, Coelho LE, Grinsztejn E, Jesus CS de, Guimarães ML, Veloso VG, et al. Transmitted drug resistance in patients with acute/recent HIV infection in Brazil. Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2017 Jul;21(4):396–401. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867016303300>
23. Andrade SD de, Sabidó M, Monteiro WM, Benzaken AS, Tanuri A. Drug resistance in antiretroviral-naïve children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2017 Jun;72(6):1774–83. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkx025>
24. Coelho LPO, Matsuda EM, Nogueira RS, de Moraes MJ, Jamal LF, Madruga JVR, et al. Prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance and viral suppression among recently diagnosed adults in São Paulo, Brazil. Arch Virol [Internet]. 2019 Mar 20;164(3):699–706. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00705-018-04122-8>
25. Tanaka TSO, Leite TF, Freitas SZ, Cesar GA, de Rezende GR, Lindenberg ADSC, et al. HIV-1 Molecular Epidemiology, Transmission Clusters and Transmitted Drug Resistance Mutations in Central Brazil. Front Microbiol [Internet]. 2019 Jan 31;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.00020/full>
26. Bahls LD, Canezin PH, Reiche EMV, Fernandez JCC, Dias JRC, Meneguetti VAF, et al. Moderate prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations in southern Brazil. AIDS Res Ther [Internet]. 2019 Dec 5;16(1):4. Available from: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-019-0219-1>
27. Machado LFA, Costa IB, Folha MN, da Luz ALB, Vallinoto ACR, Ishak R, et al. Lower genetic variability of HIV-1 and antiretroviral drug resistance in pregnant women from the state of Pará, Brazil. BMC Infect Dis [Internet]. 2017 Dec 12;17(1):270. Available from:

- <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2392-y>
28. Delatorre E, Silva-de-Jesus C, Couto-Fernandez JC, Pilotto JH, Morgado MG. High HIV-1 Diversity and Prevalence of Transmitted Drug Resistance Among Antiretroviral-Naive HIV-Infected Pregnant Women from Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2017 Jan;33(1):68–73. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2016.0159>
  29. Avila-Rios S, Sued O, Rhee S-Y, Shafer RW, Reyes-Teran G, Ravasi G. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. Abimiku AG, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 29;11(6):e0158560. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0158560>

**APÊNDICE A**  
**CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ARTIGOS JOANNA BRIGGS**  
**(ESTUDOS TRANSVERSAIS)**

|                                                                             | Yes                      | No                       | Unclear                  | Not<br>applicable        |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the study subjects and the setting described in detail?             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. <u>Were</u> confounding factors identified?                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were strategies to deal with confounding factors stated?                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Was appropriate statistical analysis used?                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**APÊNDICE B**  
**CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ARTIGOS JOANNA BRIGGS**  
**(ESTUDOS DE COORTE)**

|                                                                                                               | Yes                      | No                       | Unclear                  | Not applicable           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population?                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. to both exposed and unexposed groups?                                                                      |                          |                          |                          |                          |
| 4. Was the exposure measured in a valid and reliable way?                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. <u>Were</u> confounding factors identified?                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were strategies to deal with confounding factors stated?                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Were strategies to address incomplete follow up utilized?                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Was appropriate statistical analysis used?                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |