

TENDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS E REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA RESISTÊNCIA TRANSMITIDA AOS ANTIRRETROVIRAIS DO HIV- REVISÃO INTEGRATIVA¹

EPIDEMIOLOGICAL TRENDS AND CLINICAL REPERCUSSIONS OF TRANSMITTED RESISTANCE TO HIV ANTIRETROVIRAL AGENTS - INTEGRATIVE REVIEW

MATEUS EDUARDO DE OLIVEIRA²

ANDRESSA RAIANY HENRIQUE PINTO³

ADRIANY VENTURA DE BASTOS⁴

EDLAINNY ARAUJO RIBEIRO⁵

RESUMO: O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus da família *Retroviridae* que acomete os linfócitos TCD4⁺ e desencadeia imunossupressão no indivíduo infectado, possibilitando assim as infecções oportunistas (IOs). Entretanto, além da perspectiva imunológica, o panorama de resistência transmitida a drogas do HIV (TDR) é uma problemática crescente e atual que pode piorar o panorama atual dessa infecção. O objetivo desta pesquisa foi analisar as evidências científicas e descrever as principais tendências e repercussões epidemiológicas da TDR do HIV, bem como, os prejuízos inerentes à saúde dos pacientes acometidos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com busca na base de dados *Public Medline or Publisher Medline* (PubMed/MEDLINE) com descritores e palavras-chave combinados pelo operador booleano “AND” e “OR”, obtidos por consulta aos Descritores de Ciências em Saúde (DECS) e em artigos já publicados. Após aplicação de fluxograma para seleção, foram incluídos 11 artigos originais publicados no período de 2017 a 2022. Os principais impactos clínicos associados à TDR foram limitações na escolha e reposta das terapias de primeira linha disponíveis, bem como, diminuição das taxas de supressão virológica na terapia. Em virtude dos impactos e repercussões clínicas inerentes a essa problemática evidencia-se sistematicamente a importância de realizar implantações de rastreamento e controle desse tipo de resistência, assim como, a realização estudos de vigilância sobre TDR e desfechos no curso da infecção, sobretudo nas áreas com recursos mais limitados.

Palavras-chave: Resistência Transmitida a Medicamentos. Vigilância de Resistência a Medicamentos para HIV. Resistência ao HIV. Resistência a Pré-tratamento de Medicamentos para HIV.

Data de Aprovação: 30/11/2022

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para conclusão do curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2022.

² Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: mateuseduardoliveira@hotmail.com

³ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: andressaraiany22@gmail.com

⁴ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: adrianyventura71@gmail.com

⁵ Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: dyy_araujo77@hotmail.com

ABSTRACT: The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a retrovirus of the Retroviridae family that affects CD4⁺ T lymphocytes and triggers immunosuppression in the infected individual, thus enabling opportunistic infections (OIs). However, in addition to the immunological perspective, the scenario of HIV transmitted drug resistance (TDR) is a growing and current problem that may worsen the current scenario of this infection. The objective of this research was to analyze the scientific evidence and describe the main trends and epidemiological repercussions of HIV RDT, as well as the inherent damage to the health of affected patients. This is an integrative literature review with a search in the Public Medline or Publisher Medline database (PubMed/MEDLINE) with descriptors and keywords combined by the Boolean operator “AND” and “OR”, obtained by consulting the Science Descriptors in Health (DECS) and in articles already published. After applying a flowchart for selection, 11 original articles published from 2017 to 2022 were included. The main clinical impacts associated with RDT were limitations in the choice and response of available first-line therapies, as well as a decrease in virological suppression rates in therapy. Due to the impacts and clinical repercussions inherent to this problem, the importance of implementing screening and control of this type of resistance is systematically highlighted, as well as carrying out surveillance studies on TDR and outcomes in the course of the infection, especially in areas with more limited resources.

Keywords: Transmitted Drug Resistance. HIV Drug Resistance Surveillance. HIV Drug Resistance. Pretreatment HIV Drug Resistance.

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus da família *Retroviridae* que acomete os linfócitos TCD4+ desencadeando gradualmente uma depleção dessas células. O HIV é considerado o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e a infecção viral ocorre pelo contato sexual, sanguíneo e outras vias que permitam a troca de secreções orgânicas ou células infectadas pelo vírus (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2021).

A infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases aguda, conhecida como síndrome de soroconversão, fase assintomática e a fase sintomática (DIAS *et al.*, 2020). Ela acarreta imunossupressão devido à capacidade de promover disfunção dos leucócitos, possibilitando, assim, as infecções oportunistas (IOs) (FILHO *et al.*, 2021). Nesse sentido, aproximadamente 10 milhões de pessoas tiveram Tuberculose (TB) em 2019 no mundo 2019, com mortalidade entorno de 14% e dos pacientes que realizaram testes sorológicos 9,5% estavam coinfectadas pelo HIV, enfatizando a importância do rastreio das nuances epidemiológicas (WHO, 2020).

Assim, ressalta-se que cerca de 38,4 milhões de pessoas viviam com HIV em 2021 no mundo e no final de dezembro deste ano, 28,7 milhões de pessoas estavam acessando a terapia antirretroviral (UNAIDS, 2022). Especificamente no Brasil, no período de 2015 a 2020, foram notificados 226.172 casos de HIV (BRASIL, 2020). E diante desse cenário, além de critérios clínicos, os preditores sociodemográficos para maior vulnerabilidade precisam ser considerados. Estudo com intuito de realizar essa caracterização, revelou que houve associações significativas entre idade, coinfecção por tuberculose, estado civil e o risco de morte. Além disso, a partir da análise espacial foi possível determinar os municípios em que o risco de óbito foi maior, destacando que as desigualdades sociais são entraves para o acesso aos serviços públicos de saúde (MOMENYAN S *et al.*, 2018).

Semelhante a este fato, uma pesquisa evidenciou que a pandemia de COVID-19 destacou as desigualdades associadas à saúde que afetam subpopulações específicas, devido à sua origem social, ressaltando a necessidade de priorização destes pacientes no que diz respeito ao manejo e vacinação (NOMAH *et al.*, 2021). Outra problemática que pode piorar o panorama do HIV/AIDS é a resistência transmitida a drogas do HIV (TDR) que ocorre quando os indivíduos são infectados por cepas de HIV com mutações de resistência aos medicamentos, salientando a importância de maiores esclarecimentos sobre este assunto (ARRUDA *et al.*, 2018; WHO, 2021).

Portanto, considerando que a resistência transmitida pode piorar o panorama epidemiológico e clínico da infecção pelo HIV e que ainda há muitas lacunas sobre este assunto, o conhecimento acerca do panorama desta problemática é de grande valia, contribuindo para formulação de intervenções assertivas que visem a prevenção e promoção da saúde. Além disso, traz à tona os

entraves para execução plena dessas estratégias, contribuindo para uma visão holística e mitigação dos prejuízos à saúde associados.

Nesse sentido, o objetivo desta pesquisa foi analisar as evidências científicas e descrever as principais tendências e repercussões epidemiológicas da resistência transmitida a drogas do HIV, bem como, os prejuízos inerentes à saúde dos pacientes acometidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

Essa pesquisa é do tipo revisão integrativa da literatura, método que sintetiza o conhecimento produzido por meio da análise dos resultados evidenciados em estudos primários considerando adaptação da metodologia de Fracarolli *et al.*, (2017). Seguindo a questão norteadora: **“Quais são as principais repercussões clínicas e tendências epidemiológicas associadas à resistência transmitida aos antirretrovirais do HIV?”**

Coleta de dados nas bases

A busca dos estudos foi realizada na *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) de artigos publicados nos últimos 5 anos. Os descritores e palavras-chave foram obtidos por consulta aos Descritores de Ciências em Saúde (DECS) e em artigos já publicados. No decorrer da busca os descritores foram cruzados entre si com o uso de “AND” ou “OR”. O quadro 1 mostra os descritores que foram utilizados nesse estudo, resumindo a forma as estratégias para busca (FRACAROLLI *et al.*, 2017). A coleta foi realizada entre agosto e setembro de 2022 e a análise dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por três avaliadores. Os dados extraídos foram inseridos em planilha própria.

Quadro 1: Descritores e estratégia de busca desenvolvida para seleção dos artigos a serem revisados.

Descritores:
HIV. Transmitted Drug Resistance. HIV Drug Resistance Surveillance. HIV Drug Resistance. Pretreatment HIV Drug Resistance.
Estratégia:
Transmitted Drug Resistance AND HIV Drug Resistance Surveillance OR HIV Drug Resistance OR Pretreatment HIV Drug Resistance

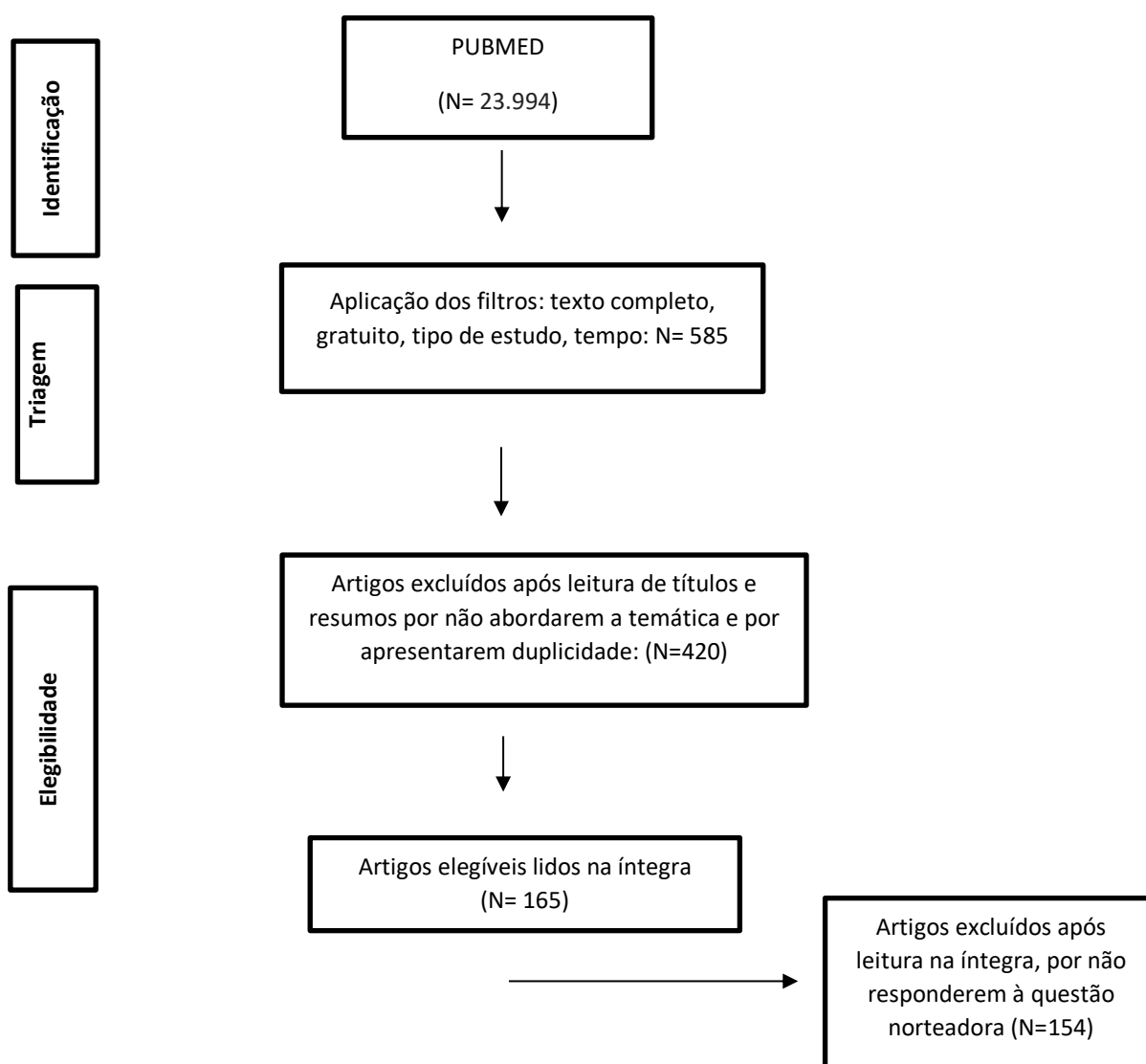
Amostra, seleção e análise dos dados

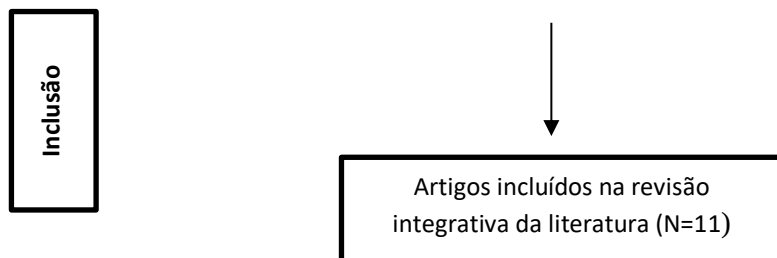
Os artigos que não se encaixaram nos critérios de seleção já descritos foram excluídos, bem como, aqueles que não responderam à pergunta de investigação e que estavam em duplicata. Os editoriais, artigos de opinião, colunas de revistas, relatos de experiência e pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa também foram excluídos, seguindo as recomendações para obtenção de artigos de alta evidência científica. Foi analisada a identificação da publicação (título, volume, número e ano), autoria, local de realização do estudo, objetivos da pesquisa, método, tipo de estudo e nível de evidência.

Classificação dos estudos incluídos

Os artigos foram classificados quanto aos níveis de evidência (NE) em: 1- dados provenientes de revisão sistemática ou meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados; 2- derivados de ensaio clínico randomizado controlado; 3- ensaios clínicos sem randomização; 4- estudos de coorte e caso-controle; 5- evidências de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; 6- estudo descritivo ou qualitativo (MELNYK, 2005).

Figura 1. Fluxograma PRISMA para seleção dos artigos da revisão integrativa.





Fonte: Autores da pesquisa, 2022. Adaptado de (FRACAROLLI, 2017).

RESULTADOS

Foram incluídos nesta revisão 11 artigos (Quadro 2), todos em inglês, dos quais 45,4% (5/11) pertenciam ao NE 6, 36,4% (4/11) NE 1, 18,2% (2/11) ao NE 4. O ano com maior número de artigos que abordaram essa temática foi 2021 (45,4%; 5/11), seguido por 2020 (27,3%; 3/11). No que diz respeito a frequência de dados acerca da Resistência a medicamentos transmitida 45,5% (5/11) foram provenientes de países em desenvolvimento, 18,2% (2/11) de subdesenvolvidos e 36,4% (4/11) apresentavam dados de diversos países, observando-se maior prevalência de registros associados a TDR em países desenvolvidos (HASSAN *et al.*, 2018; RUTSTEIN *et al.*, 2019; MACDONALD *et al.*, 2020; RHEE *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2020; CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021; GUO *et al.*, 2021; JIN *et al.*, 2021; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; YUAN *et al.*, 2021; BALAJI *et al.*, 2022).

A OMS classifica o nível de TDR como baixo (<5%), moderado (5%–15%) e alto (>15%) (JORDAN *et al.*, 2012), dessa forma, ressalta-se que 9,1% (1/11) dos artigos incluídos classificaram o nível de TDR como baixo, 54,5% (6/11) classificaram como moderado e em 9,1% (1/11) como alto. Em 27,3% (3/11) das literaturas não foi possível identificar a classificação para o nível de TDR (HASSAN *et al.*, 2018; RUTSTEIN *et al.*, 2019; RHEE *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2020; CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021; GUO *et al.*, 2021; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA., 2021; YUAN *et al.*, 2021).

A média da prevalência de TDR reportadas nos artigos foi em torno de 10%. Os antirretrovirais com maior descrição de TDR foram os Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs) (81,8%; 9/11) e os Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTIs) (81,8%; 9/11) % (X/11), seguidos por Inibidores de protease (PI) (63,6%; 7/11). Ademais, a resistência aos Inibidores da Integrase (INIs) também foi relatada (9,1%; 1/11), bem como, a resistência medicamentosa combinada descrita em 45,5% (5/11) dos artigos incluídos (HASSAN *et al.*, 2018; RUTSTEIN *et al.*, 2019; RHEE *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2020; CRISPIM; REIS; STEFANI,

2021; GUO *et al.*, 2021; JIN *et al.*, 2021; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; YUAN *et al.*, 2021).

Os principais fatores de risco/preditores inerentes à ocorrência de TDR citados foram a variabilidade viral, erros de replicação ou preexistência de mutações resistentes do HIV 36,4% (4/11), seguidos por ambientes com recursos limitados e sem infraestrutura laboratorial para realização da avaliação pré-terapêutica de resistência aos medicamentos 27,3% (3/11), falha terapêutica ou adesão ao tratamento abaixo do ideal 27,3% (3/11) uso generalizado de NNRTI na Terapia Antirretroviral (TARV) de primeira linha 18,2% (2/11) (HASSAN *et al.*, 2018; MACDONALD *et al.*, 2020; RHEE *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2020; CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021; GUO *et al.*, 2021; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; BALAJI *et al.*, 2022).

Os prejuízos à saúde frequentemente citados foram os impactos na seleção, no tratamento e no resultado do regime de TARV de primeira linha (90,9%; 10/11) seguidos por manifestações de falha virológica dos antirretrovirais e diminuição das taxas de supressão viral (36,4%; 4/11). Repercussões prejudiciais no resultado regimes profiláticos como prevenção da transmissão de mãe para filho (PTV), profilaxia pré-exposição (PrEP) e profilaxia pós-exposição (PEP) bem como, aumento da morbidade e mortalidade por HIV foram relatados em 27,3% (3/11) dos estudos (HASSAN *et al.*, 2018; RUTSTEIN *et al.*, 2019; RHEE *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2020; CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021, GUO *et al.*, 2021; JIN *et al.*, 2021; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; YUAN *et al.*, 2021; BALAJI *et al.*, 2022).

E dentre as resoluções sugeridas nas literaturas analisadas considerando o rastreio e controle da TDR, destacou-se o monitoramento da resistência a medicamentos em indivíduos virgens de terapia e implementação de vigilância ampliada (72,7%; 8/11). A realização de testes na linha de base para o rastreio de TDR antes do início da TARV e a otimização dos regimes e das diretrizes de terapia antirretroviral também foram citadas em 54,5% (6/11) e 45,4% (5/11), respectivamente (RUTSTEIN *et al.*, 2019; RHEE *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2020; CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021; GUO *et al.*, 2021; JIN *et al.*, 2021; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; YUAN *et al.*, 2021; BALAJI *et al.*, 2022).

Além disso, em 27,3% (3/11) dos estudos salientou-se a importância da execução de estratégias de aconselhamento imediato e educação pré-tratamento com objetivo de melhorar a adesão do paciente ao TARV. A combinação medicamentosa de classes como PI e/ou INI em relação a regimes à base de NNRTI como possibilidade de reduzir o risco de falha precoce ao tratamento também foi descrita em 18,2% (2/11) das literaturas (RUTSTEIN *et al.*, 2019; ZUO *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2021; BALAJI *et al.*, 2022).

Quadro 2. Detalhamento literaturas incluídas na revisão integrativa.

Título	NE	Objetivos/ tipo de estudo	Tendências/ repercussões	Prejuízos clínicos
HIV Drug Resistance in Children and Adolescents: Always a Challenge? (KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021)	6	Discutir a evolução e epidemiologia da resistência aos medicamentos para o HIV (HIVDR) globalmente com ênfase especial nas populações pediátricas e dados atuais sobre HIVDR entre os novos antirretrovirais (ARVs). Revisões de estudos descritivos e qualitativos	Altas taxas de NNRTI HIVDR são relatadas entre mulheres em ambientes com recursos limitados e contribuem para o aumento significativo de TDR entre bebês e crianças pequenas vivendo com HIV.	HIVDR prejudica a eficácia da Terapia Antirretroviral (TARV) e diminui as taxas de supressão virológica, levando ao fracasso do tratamento, declínio imunológico e aumento da morbidade e mortalidade por HIV.
HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates (RHEE et al., 2020)	1	Comparar as características da população e a prevalência de TDR em estudos recentes com os estudos publicados no período anterior de cinco anos entre 2009 e 2013. Revisão sistemática	Na África Subsaariana, houve um aumento na prevalência mediana de TDR geral e associado a INNTR no período de 2014 a 2019. Também foi observado um aumento no TDR associado a NNRTI na América Latina e um aumento na resistência geral associada a NNRTI e PI na América do Norte. Na Ásia, houve um aumento na prevalência de	O aumento da prevalência de TDR geral reduz as opções de tratamento e favorecem ao fracasso do tratamento, resultando, assim, em um maior número de óbitos.

			resistência PI nesse mesmo período.	
HIV-1 genetic diversity and drug resistance mutations in the northern Brazilian region (CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021)	6	Resumir dados epidemiológicos recentes e enfatiza a diversidade genética do HIV-1 e as mutações de resistência aos medicamentos antirretrovirais nos sete estados da região Norte. Revisões de estudos descritivos e qualitativos	O Amazonas apresentou taxas moderadas de TDR. Em Roraima, entre um grupo menor de pacientes virgens de antirretroviral, um tinha mutação NNRTI enquanto mutações NRTI ou PI não foram detectadas. No Tocantins, a taxa de TDR foi moderada (<15%). Os demais estados apresentaram taxas moderadas a baixas de mutações.	A escassez de estudos na região Norte pode resultar em taxas baixas a moderadas de resistência à primeira linha de tratamento, o que pode atrasar no manejo clínico desses pacientes resistentes e culminar em uma maior taxa de mortalidade, considerando que a TDR pode afetar o resultado do tratamento antirretroviral de primeira linha e regimes profiláticos/preventivos.
Transmitted Drug Resistance in Antiretroviral Therapy-Naive Persons With Acute/Early/Primary HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis (GUO et al., 2021)	1	Avaliar o nível de TDR em pacientes virgens de tratamento com TARV com infecção primária pelo HIV e descrever as mutações críticas resistentes aos medicamentos. Revisão sistemática	A prevalência de resistência por classe de drogas é a mais alta para os NNRTI, seguido por NRTI e IP. A prevalência de TDR para Inibidores da Integrase (INI) é a menor entre todos os antirretrovirais. A prevalência geral de TDR está em um nível moderado entre os pacientes com infecção primária de HIV	As consequências clínicas causadas pelo aumento de mutações de resistência ou TDR, podem contribuir para limitação terapêutica e eficácia dos medicamentos de primeira linha ou resgate. Destacando a importância da detecção rotineira de resistência a medicamentos antes de iniciar TAR em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

			que nunca receberam TARV. A prevalência de TDR em países desenvolvidos é maior do que em países em desenvolvimento, e ambos em nível moderado.	
Patterns of human immunodeficiency virus drug resistance mutations in people living with human immunodeficiency virus in India: A scoping review (BALAJI et al., 2022)	6	Discutir as mutações resistentes aos medicamentos do HIV e seus mecanismos moleculares. Além disso, foi analisada a prevalência e os padrões de TDR de HIV na Índia e seus desafios futuros. Revisões de estudos descritivos e qualitativos.	A prevalência de HIV/AIDS na Índia é de cerca de 0,3%, ainda acima da média global de 0,2%. Entre os ITRN, M184V e K65R foram as mutações mais predominantes encontradas na Índia. Em pacientes que vivem em países de baixa e média renda, a TDR origina-se de medicamentos de TARV de primeira linha.	Quase todos os TDR clinicamente relevantes surgem como consequência da pressão seletiva da droga, ocasionando limitações terapêuticas. Além disso, infere-se que a disseminação do HIV DRM no nível da comunidade é um reflexo da TDR.
Trend of HIV-1 drug resistance in China: A systematic review and meta-analysis of data accumulated over 17 years (2001-2017) (ZUO et al., 2020)	1	Avaliar o nível, a tendência e a distribuição da resistência aos medicamentos do HIV-1 durante um período de 17 anos, de 2001 a 2017, e caracterizar mutações cruciais de resistência aos medicamentos.	A China tem uma tendência geral de aumento de resistência a drogas HIV-1 em indivíduos virgens de TARV de 2001 a 2017. A TDR cresceu rapidamente na China após 2012 e esse aumento foi impulsionado principalmente pela resistência aos ITRNN. A	Estando o NNRTI presente nos esquemas de primeira linha, as altas taxas de prevalência de mutações ITRNN acarreta uma redução nas opções terapêuticas. Sem o tratamento adequado, estes pacientes tornam-se mais susceptíveis à infecções, visto que há maior aumento na morbidade devido à imunossupressão do HIV.

		Revisão sistemática	prevalência combinada de TDR foi de 3,0% (IC 95%: 2,8–3,2) (baixa), incluindo 0,7% (IC 95%: 0,4–1,0), 1,4% (IC 95%: 1,3–1,6) e 0,5% (IC 95%: 0,4–0,6) para resistência a inibidor de transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTI), não-NRTI (NNRTI) e inibidor de protease (PI), respectivamente.	
HIV-1 subtype diversity, transmission networks and transmitted drug resistance amongst acute and early infected MSM populations from Coastal Kenya (HASSAN et al., 2018)	4	Caracterizar a diversidade de subtipos de HIV-1 e as redes de transmissão entre um estudo de coorte de homens que fazem sexo com homens (HSH) com infecção aguda e precoce. Coorte	Muitos <i>clusters</i> de transmissão e com nível intermediário de TDR. Oito (8% [IC 95%: 4–16]) tinham pelo menos uma mutação TDR contra inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (n = 2 [2%]) e/ou não nucleosídeos (n = 7 [7%]). A mutação TDR mais prevalente foi a mutação K103N. Voluntários mais velhos apresentaram níveis de TDR mais altos em comparação com os voluntários mais jovens.	A alta proporção de redes de transmissão ativas e de longa duração provavelmente são propagadas por indivíduos infectados pelo HIV-1 que desconhecem seu status de HIV-1. Podendo limitar a terapia antirretroviral de primeira linha.

Prevalence and Molecular Epidemiology of Transmitted Drug Resistance and Genetic Transmission Networks Among Newly Diagnosed People Living With HIV/AIDS in a Minority Area, China (YUAN et al., 2021)	4	Compreender a epidemiologia molecular da TDR e suas redes de transmissão genética entre pessoas recém-diagnosticadas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Coorte	A prevalência de TDR entre as PVHA recém-diagnosticadas foi de 8,12% (107/1.318), moderada. Pacientes no estágio de AIDS (Odds ratio ajustado, OR: 2,32) e que tinham histórico de compartilhar agulha ≥ 5 vezes (OR ajustado: 3,89) tinham maior chance de ter risco aumentado de TDR. A prevalência de TDR para inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs) é maior do que a de outros inibidores.	A alta prevalência de indivíduos infectados pelo HIV-1 a longo prazo e uma grande proporção de indivíduos dentro das redes geneticamente transmitidas sugerem que o HIV-1 pode ser propagado por indivíduos infectados pelo HIV-1 que desconheciam seu status de HIV-1. Portanto, a prevenção direcionada do HIV-1, a identificação precoce e o monitoramento da resistência são garantidos para reduzir o TDR e prevenir a transmissão do HIV-1 em áreas com alta taxa de HIV, bem como a limitação terapêutica.
High rates of transmitted NNRTI resistance among persons with acute HIV infection in Malawi: implications for first-line dolutegravir scale-up (RUTSTEIN et al., 2019)	6	Resumir os padrões de resistência aos NNRTI observados entre pessoas virgens de tratamento com TARV no Malawi, identificadas com infecção aguda por HIV. Revisões de estudos	Demonstram altos níveis de resistência transmitida, 11% usando mutações de vigilância de resistência padrão e 20% quando polimorfismos adicionais de NNRTI que podem afetar a resposta ao tratamento são incluídos.	O aumento da resistência aos medicamentos contra o HIV pode levar a mais infecções e óbitos nas populações mais afetadas, devido às limitações terapêuticas de medicamento de primeira linha.

		descritivos e qualitativos		
The transmission of drug-resistant strains of HIV in heterosexual populations based on genetic sequences (JIN et al., 2021)	6	Analisar a transmissão do HIV resistente a medicamentos. Revisões de estudos descritivos e qualitativos	Em termos de classificação de resistência, três tipos principais de resistência (NRTI, NNRTI, PI) no TARV de primeira linha da China foram considerados no modelo. Se a taxa de tratamento atingir apenas 90%, a taxa de infecção e o número de novas infecções ainda mostrarão uma tendência crescente. Nesse estudo, houve um aumento das taxas de prevalência de TDR geral.	Com o aumento da taxa de resistência total e da taxa de resistência primária, o número de resistência primária e secundária também está aumentando, reduzindo as opções terapêuticas para os pacientes.
Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in key populations: a systematic review and meta-analysis (MACDONALD et al., 2020)	1	Caracterizar os níveis de resistência a medicamentos pré-tratamento (PDR) em grupos populacionais-chave e compará-los com os níveis de PDR na "população geral" em diferentes regiões geográficas.	A estimativa de prevalência combinada de qualquer PDR foi alta entre homens que fazem sexo com homens. Sugerindo que a prevalência de PDR é alta, superior a 10%. Altos níveis de resistência aos medicamentos NNRTI foram observados apenas em pessoas presas e	A alta prevalência de PDR encontrada em algumas populações-chave destaca a necessidade de aumentar o acesso ao tratamento eficaz do HIV de primeira linha nesses grupos. Na tentativa de prevenir as limitações terapêuticas.

		Revisão sistemática	profissionais do sexo na África e nas Américas, e não em outras populações-chave e outras regiões	
--	--	---------------------	---	--

Continuação Quadro 1. Fonte: Autores da Pesquisa.

DISCUSSÃO

A problemática associada a TDR requer atenção e rastreio, entretanto, há evidências acerca das desigualdades inerentes à capacidade de realização de estudos que considerem a vigilância epidemiológica e clínica da TDR de forma holística. Em alguns países esses dados são negligenciados, fato este corroborado pela proporção decrescente de publicações sobre este assunto provenientes de países de baixa e média renda que, por vezes, são mais atingidos (RHEE et al, 2020).

Isso aponta para a necessidade de esforços globais de vigilância da TDR com ênfase renovada, ressaltando a importância do programa de vigilância global da Organização Mundial da Saúde (OMS), que apoia estudos em áreas com recursos limitados (OMS, 2021; RHEE et al, 2020). Pois, os prejuízos associados a negligência ou escassez de pesquisas são observados em regiões mais afetadas por esta problemática, como a África Subsaariana entre outros países de baixa e média renda, que arcam com a maior carga global de infecção pelo HIV-1 e que necessitam de incentivos financeiros e de infraestrutura laboratorial complexa para a realização dos testes de resistência (SHROUFI et al, 2019; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; CROWELL *et al.*, 2020; RHEE *et al.*, 2020).

Assim, avaliando-se a susceptibilidade ao contato com o HIV e consequentemente a possível transmissão de TDR, é possível afirmar que alguns grupos sociais apresentam maior risco e vulnerabilidade. Um estudo do tipo metanálise evidenciou maior prevalência de resistência medicamentosa pré-tratamento em homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, pessoas privadas de liberdade e em usuários de drogas injetáveis (MACDONALD *et al.*, 2020). Outro estudo realizado em uma região chinesa indicou ainda maior probabilidade de TDR em indivíduos com história pessoal de compartilhamento de agulha maior que cinco vezes (YUAN *et al.*, 2021).

Dessa forma, é possível inferir que na ausência de intervenções assertivas que considerem essa estratificação e panorama epidemiológico, a incidência das infecções causadas pelo HIV e transmissões de resistência aos fármacos podem aumentar. Dados do sistema de vigilância nigeriano acerca do HIV apontou esse aumento em até 40% das novas infecções (AWOFALA; OGUNDELE, 2018). Além disso, ressalta-se que o risco se relaciona com estilo de vida e comportamento dos indivíduos e não necessariamente a condição e natureza do grupo. Dessa forma, esse mesmo estudo revelou que os grupos com relação heterossexuais são também responsáveis pelo aumento das infecções devido ao baixo uso de preservativos e alta rede sexual (AWOFALA; OGUNDELE, 2018).

Portanto, compreender o risco de determinados grupos e seu papel na transmissão do HIV e TDR é crucial, pois, reforça aos sistemas de vigilância a importância do monitoramento e direcionamento de políticas públicas globais e locais para direcionamento de esquemas terapêuticos e de rastreio de infecção (RHEE *et al.*, 2020; MACDONALD *et al.*, 2020; YUAN *et al.*, 2021). O conhecimento dessa estratificação e o rastreio da TDR nessas populações-chave, corroboram a necessidade de vigilância acerca das terapias pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP) viral, maior monitoramento da eficácia dos coquetéis antirretrovirais, bem como, a prevenção do aparecimento de mutações virais que se atrelam ao surgimento da TDR ao HIV (MACDONALD *et al.*, 2020).

E no aspecto tangente às repercussões clínicas da TDR, essa resistência afeta a funcionalidade dos protocolos de prescrição terapêutica de primeira linha da terapia antirretroviral (RUTSTEIN *et al.*, 2019; ZUO *et al.*, 2020; CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021, GUO *et al.*, 2021; JIN *et al.*, 2021). Ressaltando que as classes dos NNRTIs, NRTIs e os PIs foram as mais afetadas. Sob o espectro nacional, dois dos três medicamentos de primeira linha usados no Brasil o Tenofovir e a Lamivudina estão dentro do panorama de TDR, uma vez que ambos são NRTIS. O Dolutegravir também faz parte esquema terapêutico inicial brasileiro como um terceiro medicamento do coquetel, entretanto, faz parte dos Inibidores da Integrase classe com poucos achados de resistência viral associada (AQUINO *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2021).

Além das repercussões nas escolhas de terapia inicial, a TDR também acarreta prejuízos em relação à resposta terapêutica, uma vez que a resistência também se associa às falhas na supressão viral durante o uso da medicação (KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021, CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021, GUO *et al.*, 2021, YUAN *et al.*, 2021). Ademais, destaca-se que a TDR tem repercussões prejudiciais que vão além do tratamento de pacientes virgens de terapia e recém-diagnosticados, visto, que esse tipo de resistência viral afeta os esquemas de prevenção da transmissão de vertical e a profilaxia PrEP e PEP (CRISPIM; REIS; STEFANI, 2021).

Cabe ressaltar que a TDR é observada em indivíduos virgens de tratamento e que se desenvolve a partir de mutações prévias do HIV transmitidas durante uma nova infecção (MACDONALD *et al*, 2020; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; GUO *et al.*, 2021). Apesar da definição esclarecida, a TDR ainda é um grande enigma, devido os diversos entraves e lacunas que necessitam ser esclarecidas, principalmente considerando o impacto do nível de adesão e tratamento adequado, bem como, o panorama epidemiológico fidedigno e holístico (RHEE *et al*, 2020; JIN *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, é primordial destacar os benefícios descritos quando os entraves são mitigados, como a redução do risco da transmissão viral por meio do tratamento adequado que pode diminuir os percentuais de novas infecções HIV e ocorrência de TDR (YUAN *et al.*, 2021). Assim, compreendendo as nuances relacionadas ao aparecimento de TDR é importante enunciar que a disponibilidade de regime de tratamento e de estudos de vigilância do HIV são essenciais para o rastreo, prevenção e mitigação de cepas resistentes e de sua disseminação entre os países (RHEE *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2021; YUAN *et al.*, 2021).

Entretanto, ainda se observa elevada prevalência de resistência aos medicamentos, com destaque para os NRTIs em todos os regimes de tratamento, seguida pelos NNRTIs e IPs (HASSAN *et al.*, 2018). Isso pode ser explicado pelo uso mais difundido de NRTIs e NNRTI em relação aos demais medicamentos e prescrições de monoterapia (BOSSARD, *et al.*, 2021; ENGONE-ONDO *et al*, 2021; BALAJI *et al.*, 2022). Assim, notou-se que a prevalência de TDR para PIs foi menor do que para NNRTIs e NRTIs, além disso, as consequências clínicas causadas pelo aumento de mutações de resistência aos PIs únicas são muito limitadas devido à alta barreira genética.

No entanto, à medida que mais pacientes escolhem regimes baseados nestes medicamentos, é necessário que os gestores e profissionais de saúde estejam preparados para um possível aumento na disseminação de mutações (GUO *et al.*, 2021; BALAJI *et al*, 2022). Nesse sentido, ao analisar as principais resoluções citadas nessa revisão, constatou-se que o rastreo por testes moleculares permitiu a redução da ocorrência de TDR. Como fora relatado em uma coorte de 13 anos realizada no Canadá, evidenciando que a implementação desses testes antes do início da TARV reduziu a mortalidade em dois anos do grupo intervenção em relação ao grupo controle (MBUAGBAW *et al*, 2021).

Além dessa repercussão, outra pesquisa com dados provenientes dos EUA, Europa e Canadá, demonstrou que pacientes rastreados por testes para detecção de TDR apresentaram maior supressão virológica em 5 anos (77,4%), quando comparados com aqueles que não realizaram os testes precocemente (73,7%), resultando em uma diferença de 3,7% entre os grupos (LODI *et al*, 2019). A

otimização dos regimes também foi uma das grandes resoluções apresentadas (RHEE et al., 2020; ZUO et al., 2020; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021, GUO et al., 2021, YUAN et al., 2021).

E considerando isso, destaca-se que no Brasil em 2017 houve mudança no esquema inicial preferencial, com acréscimo do Dolutegravir (DTG). Essa alteração trouxe melhorias, como verificado em um estudo realizado em um centro de referência na Bahia (Brasil), no qual observou-se que a inserção desse medicamento elevou as taxas de supressão viral no tratamento e reduziu a necessidade de troca da TARV (BAHIA et al., 2022).

Portanto, diante desse panorama e das repercussões preocupantes, a implementação de novas diretrizes e regimes atualizados são essenciais para criação de melhores e bem-sucedidos esquemas terapêuticos para o HIV e consequente mitigação de TDR (BAHIA et al., 2022). Ademais, é necessário o foco em medidas igualitárias para o diagnóstico precoce, com políticas de saúde pública voltadas para maior disponibilidade de informações para a população, implementando educação pré-tratamento e suporte para fortalecer a adesão do paciente à TARV (ZUO et al., 2020; UNAIDS, 2021; BALAJI et al., 2022).

Apesar disso, ainda há desafios que dificultam o controle e mitigação da TDR, como os entraves para construção de dados científicos em áreas com infraestruturas inadequadas, principalmente em países em desenvolvimento, territórios isolados, com escassez de bases moleculares e baixa caracterização epidemiológica da diversidade genética do HIV. Ressaltando, a necessidade de financiamento para realização de pesquisas, de infraestrutura para qualificação molecular das mutações de resistência além da produção de novos medicamentos com mínimos efeitos colaterais e proporcionando soluções para o desafio da falha virológica e HIVDR (ZUO et al., 2020; KOAY; KOSE-OTIENO; RAKHMANINA, 2021; UNAIDS, 2021; BALAJI et al., 2022).

Este estudo apresenta algumas limitações, como a obtenção de dados a partir de literaturas, podendo refletir a um pequeno viés na seleção dos elementos. Assim, como impossibilidade de realizar inferências à nível local, reforçando a necessidade de novos estudos.

CONCLUSÃO

Em virtude dos dados apresentados, é notável que a TDR não deve ser subestimada. As evidências apontam para a necessidade de ampliar as medidas de informação sobre a prevenção do HIV/AIDS, além da implementação de medidas de rastreamento de vigilância de TDR nos países, em especial aqueles que apresentam recursos mais limitados.

Soma-se a isso a imprescindibilidade da detecção precoce e genotipagem pré-tratamento, para avaliação da presença de TDR e para o direcionamento de esquemas terapêuticos que viabilizem uma supressão viral adequada e com maior sucesso. Logo, é indispensável as atividades de pesquisa, o investimento em infraestrutura e a qualificação de bases relacionadas aos dados moleculares do HIV. Dessa maneira, a contribuição das literaturas científicas é fundamental, considerando a necessidade de novos regimes e diretrizes terapêuticas baseadas em dados epidemiológicos fidedignos, o que pode resultar em mitigação da TDR e seus possíveis impactos clínicos.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, R. L.; NETO, A. L. S.; VARGAS, L. S.; MAGANHOTO, A. M. S.; TEIXEIRA, N. F. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo hiv em adultos. **Revista de enfermagem UFPE on line**, v. 12, n. 12, p. 3533, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v12i12a238453p3533-3534-2018>
- ARRUDA, M. B.; BOULLOSA, L. T.; CARDOSO, C. C.; DA COSTA, C. M.; ALVES, C. R.; DE LIMA, S. T.; KAMINSKI, H. T.; ALEIXO, A. W.; ESPOSITO, A. O.; CAVALCANTI, A. M.; RIEDEL, M.; COUTO-FERNANDEZ, J. C.; FERREIRA, S. B.; OLIVEIRA, I. C.; PORTAL, L. E.; WOLF, H. H.; FERNANDES, S. B.; PARDINI, M. I. M. C.; FEITEIRO, M. V.; TOLENTINO, F. M.; DIAZ, R. S.; LOPES, G. I.; FRANCISCO, R. B.; VÉRAS, N. M.; MORE, A. F. P. S.; FRANCHINI, M.; MESQUITA, F.; TANURI, A.; HIV-BRESNET. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 3, p.1-8, 2018. DOI: [10.1002/jia2.25032](https://doi.org/10.1002/jia2.25032)
- AWOFALA, A. A.; OGUNDELE, O. E. HIV epidemiology in Nigeria. **Saudi journal of biological sciences**, v. 25, n. 4, p. 697-703, 2018. DOI: [10.1016/j.sjbs.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.03.006)
- BAHIA, M. F.; ARAUJO, A. J.; MARTINS, G.; REBOUÇAS, M.; GÓIS, J. A.; MURTA, S.; FREIRE, M.; BAHIA, F. Efetividade do esquema DE primeira linha baseado em dolutegravir: Dados DE Vida real do Centro DE referência De Salvador, brasil no período DE 2017 a 2020. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, p. 102124, 2022. DOI: [10.1016/j.bjid.2021.102124](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102124)
- BALAJI, S.; MADHUMATHI, J.; BHARGAVA, A.; SINGH, T.; MAHAJAN, N.; AMBALKAR, D.; AGGARWAL, S. Patterns of human immunodeficiency virus drug resistance mutations in people living with human immunodeficiency virus in India: A scoping review. **Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS**, v. 43, n. 1, p. 13-19, 2022. DOI: [10.4103/ijstd.ijstd_2_21](https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_2_21)
- BOSSARD, C.; SCHRAMM, B.; WANJALA, S.; JAIN, L.; MUCINYA, G.; OPOLLO, V.; WIESNER, L.; VAN CUTSEM, G.; POULET, E.; SZUMILIN, E.; ELLMAN, T.; MAMAN, D. High prevalence of NRTI and NNRTI drug resistance among ART-experienced, hospitalized inpatients. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 87, n. 3, p. 883-888, 2021. DOI: [10.1097/QAI.0000000000002689](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002689)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Boletim Epidemiológico - HIV/Aids 2020**. Brasília, 2020.
- COSTA, D. F.; GONÇALVES, A. S. R.; VIEIRA, J. R. D. S.; GUERREIRO, J. F. Adesão à terapia antirretroviral de pacientes portadores de HIV/Aids com lipodistrofia. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 26, n. 1, p. e31156, 2018. DOI: <https://doi.org/10.12957/reuerj.2018.31156>
- CRISPIM, M. A. E.; REIS, M. N. G.; STEFANI, M. M. A. HIV-1 genetic diversity and drug resistance mutations in the northern Brazilian region. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, vol. 25, n. 3, p. 101596, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101596>

CROWELL, T. A.; RITZ, J.; COOMBS, R. W.; ZHENG, L.; ERON, J. J.; MELLORS, J. W.; DRAGAVON, J.; VAN ZYL, G. U.; LAMA, J. R.; RUXRUNGTHAM, K.; GRINSZTEJN, B.; ARDUINO, R. C.; FOX, L.; ANANWORANICH, J.; DAAR, E. S.; GRUPO DE ENSAIOS CLÍNICOS DE AIDS A5354/EARLIER. Novel criteria for diagnosing acute and early human immunodeficiency virus infection in a multinational study of early antiretroviral therapy initiation. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 73, n. 3, p. e643-e651, 2021. DOI: 10.1093/cid/ciaa1893

DIAS, J.; SOUSA, S. G. C. de; FURTADO, D. R. L. ; OLIVEIRA, A. V. S. de; MARTINS, G. S. Principais sintomas e alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 1, n. 40, p. e2715, 2020. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e2715.2020>

ENGONE-ONDO, J. D.; MOUINGA-ONDÉMÉ, A.; LÉKANA-DOUKI, S. E.; DIANÉ, A.; MAMIMANDJIAMI, A. I.; BANGA, O.; NDONG-ATOME, G-R.; AGHOKENG, A. F. High rate of virological failure and HIV drug resistance in semi-rural Gabon and implications for dolutegravir-based regimen efficacy. **The journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 76, n. 4, p. 1051-1056, 2021. DOI: 10.1093/jac/dkaa537

FILHO, F. H. W. D. M. D. N. ; MELO, A. F. E. D. .; SOUSA, K. D. P. .; ARRAES, J. F. A. .; SOUZA, L. L. D. Análise das principais infecções oportunistas no HIV: uma revisão bibliográfica. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 05, 2021. DOI: <https://doi.org/10.51161/remes/2143>

FRACAROLLI, I. F. L.; OLIVEIRA, S. A. de; MARZIALE, M. H. P. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, n. 6, p. 651-657, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700086>

GUO, C.; WU, Y.; ZHANG, Y.; LIU, X.; LI, A.; GAO, M.; ZHANG, T.; WU, H.; CHEN, G.; HUANG, X. Transmitted drug resistance in antiretroviral therapy-naïve persons with acute/early/primary HIV infection: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 718763, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.718763

HASSAN, A. S.; ESBJÖRNSSON, J.; WAHOME, E.; THIONG'O, A.; MAKAU, G. N.; PRICE, M. A.; SANDERS, E. J. HIV-1 subtype diversity, transmission networks and transmitted drug resistance amongst acute and early infected MSM populations from Coastal Kenya. **PloS one**, v. 13, n. 12, p. e0206177, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206177>

JIN, X.; WANG, Z.; ZHANG, Z.; WU, H.; RUAN, Y.; ZHANG, C.; KANG, R.; XING, H.; LOU, J.. The transmission of drug-resistant strains of HIV in heterosexual populations based on genetic sequences. **PloS one**, v. 16, n. 12, p. e0259023, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259023>

JORDAN, M. R.; BENNETT, D. E.; WAINBERG, M. A.; HAVLIR, D.; HAMMER, S.; YANG, C.; MORRIS, L.; PEETERS, M.; WENSING, A. M.; PARKIN, N.; NACHEGA, J. B.; PHILLIPS, A.; DE LUCA, A.; GENG, E.; CALMY, A.; RAIZES, E.; SANDSTROM, P.; ARCHIBALD, C. P.; PERRIËNS, J.; ... BERTAGNOLIO, S. Update on World Health Organization HIV drug resistance prevention and assessment strategy: 2004-2011. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 54, n. 4, p. S245-9, 2012. DOI: 10.1093/cid/cis206.

KOAY, W. L. A.; OTIENO, J. K.; RAKHMANINA, N. HIV drug resistance in children and adolescents: Always a challenge? **Current epidemiology reports**, v. 8, n. 3, p. 97-107, 2021. DOI: 10.1007/s40471-021-00268-3

LODI, S.; GÜNTARD, H. F.; GILL, J.; PHILLIPS, A. N.; DUNN, D.; VU, Q.; SIEMIENIUK, R.; GARCIA, F.; LOGAN, R.; JOSE, S.; BUCHER, H. C.; SCHERRER, A. U.; REISS, P.; SIGHEM, A. V.; BOENDER, T. S.; PORTER, K.; GILSON, R.; PARASKEVIS, D.; SIMEON, M.; VOURLI, G.; MORENO, S.; JARRIN, I.; SABIN, C.; HERNÁN, M. A. Effectiveness of transmitted drug resistance testing before initiation of antiretroviral therapy in HIV-positive individuals. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 82, n. 3, p. 314-320, 2019. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002135

MACDONALD, V.; MBUAGBAW, L.; JORDAN, M. R.; MATHERS, B.; JAY, S.; BAGGALEY, R.; VERSTER, A.; BERTAGNOLIO, S. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in key populations: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 12, p. e25656, 2020. DOI: 10.1002/jia2.25656

MBUAGBAW, L.; LOGIE, C. H.; THABANE, L.; SMAILL, F.; SMIEJA, M.; BURCHELL, A. N.; RACHLIS, B.; TARRIDE, J. E.; KROCH, A.; MAZZULLI, T.; ALVAREZ, E.; LAWSON, D. O.; NGUYEN, F.; PEREZ, R.; SEOW, H. The impact of routine HIV drug resistance testing in Ontario: A controlled interrupted time series study. **PloS one**, v. 16, n. 4, p. e0246766, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0246766

MELNYK B, M. **Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005.

MOMENYAN, S.; KAVOUSI, A.; POOROLAJAL, J.; MOMENYAN, N. Spatial inequalities and predictors of HIV/AIDS mortality risk in Hamadan, Iran: a retrospective cohort study. **Epidemiology and health**, v. 40, n.1, p. e2018038, 2018. DOI: 10.4178/epih.e2018038

NOMAH, D. K.; REYES-URUEÑA, J.; DÍAZ, Y. ; MORENO, S.; ACEITON, J.; BRUGUERA, A.; VIVANCO-HIDALGO, R. M.; LLIBRE, J. M.; DOMINGO, P.; FALCÓ, V.; IMAZ, A.; CORTÉS, C.; FORCE, L.; LETANG, E.; VILARÓ, I.; CASABONA, J.; MIRO, J. M.; PISCIS study group. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. **The lancet. HIV**, v. 8, n. 11, p. 701-710, 2021. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00240-X

RHEE, S. Y.; KASSAYE, S. G.; BARROW, G.; SUNDARAMURTHI, J. C.; JORDAN, M. R.; SHAFER, R. W. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 9, p. e25611, 2020. DOI: 10.1002/jia2.25611

RUTSTEIN, S. E.; CHEN, J. S.; NELSON, J. A. E.; PHIRI, S.; MILLER, W. C.; HOSSEINIPOUR, M. C. High rates of transmitted NNRTI resistance among persons with acute HIV infection in Malawi: implications for first-line dolutegravir scale-up. **AIDS research and therapy**, v. 16, n. 1, p. 1-4, 2019. DOI: 10.1186/s12981-019-0220-8

SHROUFI, A.; VAN CUTSEM, G.; CAMBIANO, V.; BANSI-MATHARU, L.; DUNCAN, K.; MURPHY, R. A.; MAMAN, D.; PHILLIPS, A. Simplifying switch to second-line antiretroviral therapy in sub Saharan Africa: predicted effect of using a single viral load to define efavirenz-based first-line failure. **AIDS (London, England)**, v. 33, n. 10, p. 1635-1644, 2019. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002234

SOUZA JÚNIOR, E. V. de; CRUZ, D. P. ; CARICCHIO, G. M. N.; JESUS, M. A. S. de; BOERY, R. N. S. de O.; BOERY, E. N. Aspectos epidemiológicos da morbimortalidade pelo vírus da imunodeficiência humana no nordeste brasileiro. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v. 13, n.1, p. 144–149, 2021. **DOI:** 10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.8025

UNAIDS. **IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022**. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

UNAIDS. **Prevenção do HIV 2025**. Genebra: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS; 2021. Licença: CC BYNC-SA 3.0 IGO.

WHO. World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2020**. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. World Health Organization. **HIV drug resistance report 2021**. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

YUAN, D.; YU, B.; LI, Y.; WANG, Z.; LIU, M.; YE, L.; HUANG, Y.; SU, L.; ZHANG, Y.; API, L.; CHEN, M.; ZHOU, C.; LIU, L.; ZHANG, L.; LIANG, S.; JIA, P.; YANG, S. Prevalence and molecular epidemiology of transmitted drug resistance and genetic transmission networks among newly diagnosed people living with HIV/AIDS in a minority area, China. **Frontiers in public health**, v. 9, n.1, p. 1-10, 2021. **DOI:** 10.3389/fpubh.2021.731280

ZUO, L.; LIU, K.; LIU, H.; HU, Y.; ZHANG, Z.; QIN, J.; XU, Q.; PENG, K.; JIN, X.; WANG, J-H.; ZHANG, C. Trend of HIV-1 drug resistance in China: A systematic review and meta-analysis of data accumulated over 17 years (2001-2017). **EClinicalMedicine**, v. 18, n. 1, p. 1-17, 2020. **DOI:** 10.1016/j.eclinm.2019.100238