

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Thainá Matos Palhaes Toledo

**Farmacocinética de medicamentos antirretrovirais em idosos vivendo com HIV: uma
revisão sistemática**

Rio de Janeiro

2022

Thainá Matos Palhaes Toledo

**Farmacocinética de medicamento antirretrovirais em idosos vivendo com HIV: uma
revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública e Meio Ambiente. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rita de Cássia Elias Estrela Marins.

Coorientador: Prof. Dr. Thiago Silva Torres.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older individuals living with HIV: a systematic review.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

T649f Toledo, Thainá Matos Palhaes.
Farmacocinética de medicamento antirretrovirais em idosos vivendo com HIV: uma revisão sistemática / Thainá Matos Palhaes Toledo. -- 2022.
129 f. : il. color. ; tab.

Orientadora: Rita de Cássia Elias Estrela Marins.
Coorientador: Thiago Silva Torres.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2022.

1. HIV. 2. Idoso. 3. Revisão Sistemática. 4. Farmacocinética. 5. Dinâmica Populacional. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.9792

Thainá Matos Palhaes Toledo

**Farmacocinética de medicamentos antirretrovirais em idosos vivendo com HIV: uma
revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública e Meio Ambiente. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 23 de fevereiro de 2022.

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Sandra Elisa Haas
Universidade Federal do Pampa

Prof.^a Dr.^a Emilia Moreira Jalil
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Thiago Silva Torres (Coorientador)
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof.^a Dr.^a Rita de Cássia Elias Estrela Marins (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2022

Dedico esta dissertação aos meus pais, Léia e Márcio, por tanto amor e incentivo em toda minha vida e ao meu marido, Luiz Henrique, pela paciência e apoio nesses dois últimos anos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus, pois sem ele nada do que aconteceu na minha vida seria possível. Definitivamente, os planos de Deus são maiores que os meus!

Em segundo lugar, gostaria de agradecer a minha família que, apesar de todos os desafios ocorridos nesses dois anos, sempre manteve a fé e o apoio nas minhas escolhas. Meus pais foram essenciais para que eu chegasse até este momento, com todo o investimento realizado na minha educação. Meu marido foi extremamente importante para que eu finalizasse este projeto, através da sua capacidade de me tranquilizar e renovar as minhas energias.

Quero agradecer ao meu filho, que apesar de ainda não ter vindo ao mundo, renovou a minha fé e esperança, mesmo com todos os desafios impostos pela maternidade.

Gostaria de agradecer ao Thales, que além de mentor, se tornou um amigo. Obrigada pelos conselhos essenciais que você me deu e por todas as revisões realizadas no artigo.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus orientadores pela confiança, oportunidade e por todo esclarecimento em todos os momentos que necessitei.

A persistência é o caminho do êxito.

CHAPLIN, 1997, 118.

RESUMO

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) promoveu uma melhor qualidade de vida para as pessoas vivendo com HIV. Com isso, houve o aumento da sobrevivência causado pelo uso da TARV, que transformou a doença infecciosa em uma condição crônica gerenciável, contribuindo para que muitas das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) chegassem à terceira idade. Além disso, no Brasil, a doença tem avançado sobre a população idosa, devido ao aumento da prática sexual sem preservativo, utilização de medicamentos que melhoram e prolongam a vida sexual e negligenciamento no acesso às informações em relação a doenças sexualmente transmissíveis (DST's), promovendo progressiva elevação no número de casos notificados da doença entre a população que se encontra na faixa etária igual ou superior a 60 anos (observando-se um aumento de mais de 1000% no número de casos de HIV em pessoas com 60 anos ou mais nos últimos 10 anos). Por conta disto, algumas preocupações têm surgido com relação aos efeitos do envelhecimento nos resultados clínicos da TARV, já que os idosos são normalmente sub-representados em ensaios clínicos e dados sobre o perfil farmacocinético de antirretrovirais (ARVs) em idosos vivendo com HIV ainda são limitados. Neste contexto, o objetivo do estudo é avaliar, através da realização de uma revisão sistemática, a influência da idade cronológica na farmacocinética dos ARVs darunavir, dolutegravir, bictegravir, tenofovir alafenamida, rilpiririna, raltegravir, maraviroc, etravirina e doravirina em pessoas vivendo com HIV com 50 anos ou mais e, com isso, auxiliar na tomada de decisão a respeito da operacionalização de regimes de TARV específica para essa população. Para cumprir o objetivo, foi realizada uma revisão sistemática de estudos farmacocinéticos com medicamentos antirretrovirais aprovados depois de 2005 pelo Food And Dugs Administration (FDA) em indivíduos idosos (≥ 50 anos) e jovens (18-49 anos) vivendo com HIV. Dos 89 estudos incluídos na revisão, apenas 4 realizaram estratificação entre jovens e idosos. Nos artigos que fazem estratificação por idade, foi observado um aumento na exposição plasmática com o avanço da idade para o dolutegravir e darunavir. Enquanto, para o raltegravir, não houve influência da idade nos parâmetros farmacocinéticos. Resultados inconclusivos foram encontrados para a etravirina. Nas avaliações inter-estudo, tanto para estes ARVs, como para os demais, resultados inconclusivos foram obtidos. Dessa forma, pode-se afirmar que são necessários mais estudos que investiguem a influência da idade na farmacocinética dos ARVs, principalmente naqueles mais extensivamente utilizados.

Palavras-chave: HIV, Idoso, Revisão Sistemática, Farmacocinética.

ABSTRACT

The introduction of antiretroviral therapy (ART) has promoted a better quality of life for people living with HIV. As a result, there was an increase in survival due to the use of ART, which transformed the infectious disease into a manageable chronic condition, contributing to the fact that many of this people living with HIV (PLHIV) reached old age. In addition, in Brazil, a disease has advanced over an elderly population, due to the increase in sex without a condom, use of drugs that improve and prolong sexual life and neglect without access to information about sexually transmitted diseases (STD's), promoting a progressive increase in the number of notified cases of the disease among the population aged 60 years or over (an increase of more than 1000%, with no number of HIV cases in people aged 60 years). or more in the last 10 years). Because of this, some concerns have arisen regarding the effects of aging on the clinical outcomes of ART, as older adults are often underrepresented in clinical trials and data on the pharmacokinetic profile of antiretrovirals (ARVs) in older adults living with HIV are still poor. In this context, the aim of the study is to evaluate, through a systematic review, the influence of chronological age on the pharmacokinetics of ARVs darunavir, dolutegravir, bictegravir, tenofovir alafenamide, rilpyrin, raltegravir, maraviroc, etravirine and doravirin in people with HIV aged 50 or over and, with that, assist in decision-making regarding the operationalization of specific ART regimes for this population. To meet the objective, we performed a systematic review of pharmacokinetic studies with antiretroviral drugs after 2005 by the Food And Drug Administration (FDA) in elderly (≥ 50 years) and young people (18-49 years) living with HIV. Of the 89 studies included in the review, only 4 performed stratification between young and old. In articles that stratified by age, an increase in plasma exposure was observed with advancing age for dolutegravir and darunavir. While, for raltegravir, there was no influence of age on pharmacokinetic parameters. Inconclusive results were found for the etravirina. In the inter-study evaluations, both for these ARVs, as for the others, inconclusive results were obtained. Thus, it can be said that more studies are needed to investigate the influence of age on the pharmacokinetics of ARVs, especially those that are most extensively used.

Keywords: HIV, Elderly, Systematic Review, Pharmacokinetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Local de ação dos INI.....	21
Figura 2 -	Local de ação dos IP.....	24
Figura 3 -	Local de ação dos ITRNN.....	26
Figura 4 -	Local de ação dos ITRN.....	29
Figura 5 -	Local de ação dos inibidores CCR5.....	31

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO

Figura 1 -	Systematic review data stratification flowchart.....	45
------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resumo da farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas dos ARV estudados	32
------------	--	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 -	RAL data extraction table.....	54
Tabela 2 -	DTG data extraction table.....	59
Tabela 3 -	BIC data extraction table.....	64
Tabela 4 -	TAF data extraction table.....	66
Tabela 5 -	ETR data extraction table.....	68
Tabela 6 -	RIL data extraction table.....	70
Tabela 7 -	DOR data extraction table.....	74
Tabela 8 -	DRV data extraction table.....	75
Tabela 9 -	MVC data extraction table.....	83
TabelaS1 -	Studies quality for DTG.....	95
TabelaS2 -	Studies quality for RAL.....	97
TabelaS3 -	Studies quality for TAF.....	98
TabelaS4 -	Studies quality for DRV.....	99
TabelaS5 -	Studies quality for RIL.....	100
TabelaS6 -	Studies quality for ETR.....	101
TabelaS7 -	Studies quality for DOR.....	102
TabelaS8 -	Studies quality for BIC.....	103
TabelaS9 -	Studies quality for MVC.....	103
TabelaS10-	Search strategy according to database	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARV	Antirretroviral
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
DTG	Dolutegravir
DRV	Darunavir
TAF	Tenofovir Alafenamida
MVC	Maraviroc
DOR	Doravirina
RIL	Rilpivirina
ETR	Etravirina
RAL	Raltegravir
BIC	Bictegravir
IP	Inibidores de protease
INI	Inibidores de integrase
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos
ASC	Área sob a curva
C _{max}	Concentração máxima
T _{max}	Tempo até a concentração máxima
T _{1/2}	Tempo de meia-vida de eliminação
CNIC	Comorbidades não infecciosas crônicas
TARV	Terapia antirretroviral
COVID-19	Corona virus disease 2019
SUS	Sistema único de saúde
3TC	Lamivudina
TDF	Tenofovir disproxil fumarato
EVG	Elvitegravir

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	PANORAMA ATUAL DA INFECÇÃO PELO HIV.....	15
2.2	O ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO VIVENDO COM HIV (PVHIV).....	15
2.3	ASSOCIAÇÃO DO ENVELHECIMENTO COM A MULTIMORBIDADE E A POLIFARMÁCIA.....	17
2.4	MUDANÇAS NA FARMACOCINÉTICA RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO NAS PVHIV.....	18
2.5	USO CLÍNICO E FARMACOCINÉTICA DOS ARV AVALIADOS NA REVISÃO.....	20
2.5.1	Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas dos inibidores de integrase (INI)	20
2.5.2	Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas do darunavir	24
2.5.3	Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas dos Inibidores da Transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos (ITRNN)	26
2.5.4	Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas do tenofovir alafenamida (TAF)	29
2.5.5	Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas do maraviroc	31
2.6	REVISÃO SISTEMÁTICA: RELEVÂNCIA E APLICABILIDADE.....	33
2.7	USO RACIONAL DOS ARV E IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA E MEIO AMBIENTE.....	35
2.8	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	36
3	OBJETIVOS	38
3.1	OBJETIVO GERAL.....	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4	ARTIGO - PHARMACOKINETICS OF ANTIRETROVIRAL DRUGS IN OLDER INDIVIDUALS LIVING WITH HIV: A SYSTEMATIC REVIEW	39

5	DISCUSSÃO.....	106
6	CONCLUSÃO.....	115
	REFERÊNCIAS.....	116

1 INTRODUÇÃO

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) em 1996 promoveu uma melhor qualidade de vida para as pessoas vivendo com HIV (PVHIV), e foi um marco no combate à doença. Assim, o aumento da sobrevivência causado pelo uso da TARV, que transformou a doença infecciosa em uma condição crônica gerenciável, contribuiu para que muitas PVHIV chegassem à terceira idade (AGUIAR *et al.*, 2020; CALZA *et al.*, 2017a).

Além disso, fatores como a disponibilidade de medicamentos para o tratamento da disfunção erétil, que estendeu a duração da vida sexual ativa, e a menor tendência entre os idosos de praticar sexo seguro tem contribuído para o aumento do risco de infecção pelo HIV em idosos (BATISTA *et al.*, 2011; CARDOSO *et al.*, 2013). Dessa forma, esses fatores têm cooperado para o aumento da população idosa vivendo com HIV (CARDOSO *et al.*, 2013).

No Brasil, segundo Boletim Epidemiológico de 2020, novos casos de infecção por HIV tem avançado sobre a população idosa. Nos últimos 10 anos, foi observado um aumento de mais de 1000% no número de pessoas com mais de 60 anos vivendo com HIV (BRASIL, 2020). Além disso, tem-se verificado progressiva elevação no número de casos notificados da doença entre a população que se encontra na faixa etária igual ou superior a 60 anos (BRASIL, 2020).

À medida que a população idosa vivendo com HIV aumenta, a interação entre o HIV e os efeitos do envelhecimento normal suscita preocupações no gerenciamento de complicações (como declínio funcional e disfunção neurocognitiva) associadas à combinação destes dois fatores (DEVAUGHN *et al.*, 2015). Além disso, os efeitos do envelhecimento na TARV combinada e na história natural da infecção pelo HIV ainda não são completamente compreendidos, já que os idosos são sub-representados na maioria dos ensaios clínicos e os dados disponíveis ainda são limitados (CALZA *et al.*, 2017; STADER *et al.*, 2020).

Além da relação do envelhecimento com a infecção pelo HIV, uma prevalência mais alta de comorbidades nas PVHIV em comparação com indivíduos não infectados da mesma idade é observada (CHARY, 2017). Além disso, do ponto de vista clínico, observa-se uma presença de morbidades e medicamentos concomitantes maior com o avanço da idade, particularmente naqueles indivíduos com uma longa história de infecção por HIV, resultando muitas vezes em polifarmácia, que é definida como o uso concomitante de quatro fármacos ou mais, com medicamentos potencialmente inapropriados (CHARY,

2017; MOTTER et al., 2018).

Um estudo de revisão sistemática realizado por Motter e Colaboradores (2018), demonstrou que a presença de polifarmácia, foi observada em cerca de 33% das PHIV abaixo dos 50 anos. Por outro lado, observou-se que uma prevalência de polifarmácia em cerca de 62% e 80% das PVHIV com idade entre 65–75 e ≥ 75 anos, respectivamente (MOTTER et al., 2018).

Além disso, o envelhecimento avançado é caracterizado por mudanças fisiológicas e biológicas com potencial para alterar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos (STADER *et al.*, 2020). Portanto, essas alterações que acompanham o envelhecimento podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica nesses indivíduos, contribuindo para respostas imprevisíveis aos medicamentos (SCHOEN; ERLANDSON; ANDERSON, 2013). Uma vez que, todas essas alterações que envolvem composição corporal, função gastrointestinal, depuração renal e hepática e ligação às proteínas plasmáticas predisõem a um risco maior de concentrações de drogas sub ou supratrapêuticas (DE FRANCESCO et al., 2019).

Os efeitos fisiológicos do envelhecimento podem certamente explicar o aumento da suscetibilidade da população com 60 anos mais à toxicidade relacionada a medicamentos e a muitas interações medicamentosas, mas até o momento existem poucos estudos avaliando a farmacocinética dos antirretrovirais nessa população (CALZA *et al.*, 2017) e, dessa forma, a abordagem geral para a seleção da dosagem da TARV deve ser cautelosa (GUARALDI *et al.*, 2018).

Consequentemente, o reconhecimento pelos profissionais da saúde das interações medicamentosas conhecidas e potenciais envolvendo ARVs é a chave para a farmacovigilância ao gerenciar pacientes mais velhos infectados pelo HIV, com polifarmácia, e múltiplas comorbidades (CHARY, 2017).

Dessa forma, o objetivo deste estudo é avaliar a influência da idade cronológica na farmacocinética dos antirretrovirais aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) desde 2005 em pessoas vivendo com HIV com 50 anos ou mais e, com isso, auxiliar na tomada de decisão a respeito da operacionalização de regimes de terapia antirretroviral específica para essa população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. PANORAMA ATUAL DA INFECÇÃO PELO HIV

O HIV foi identificado, em 1980, como um vírus pertencente ao grupo dos retrovírus que, atua sobre o sistema imunológico, destruindo todas as defesas do organismo, tornando o mesmo suscetível a doenças que são denominadas de doenças oportunistas (MARX, 1984).

Atualmente, cerca de 38 milhões de pessoas em todo o mundo convivem com o HIV (UNAIDS, 2021). De acordo com o Programa das Nações unida sobre HIV/AIDS (UNAIDS), em 2021, em torno de 1,5 milhões de casos foram de novas infecções e 680 mil foram casos de mortes por doenças relacionadas com HIV (UNAIDS, 2021). No Brasil, de 1980 a junho de 2021, foram identificados 1.045.355 casos de HIV, sendo considerado o país com o maior número de PVHIV da América Latina, respondendo por 49% de todas as novas infecções na região (BRASIL, 2021; UNAIDS, 2017).

No presente momento, existem cerca de 920.000 PVHIV no Brasil, tendo ocorrido um aumento de quase 300 mil PVHIV em comparação com a década anterior. Os indivíduos mais acometidos pela infecção ainda se encontram na faixa etária de 25 a 39 anos (BRASIL, 2021; UNAIDS, 2021). Porém, seguindo uma tendência mundial, esse cenário vem mudando ao longo do tempo e um aumento nos casos de HIV entre idosos tem sido observado, especialmente naqueles com 60 anos ou mais (BATISTA *et al.*, 2011; CASSÉTTE *et al.*, 2016; BRASIL, 2021a).

2.2. O ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO VIVENDO COM HIV (PVHIV)

O Brasil tem papel de destaque em relação ao envelhecimento populacional, tendo um aumento esperado de 15 vezes no número de idosos entre 1950 e 2025 (KALACHE; VERAS; RAMOS, 1987), sendo importante destacar que estes dados não levam em consideração os impactos da atual pandemia de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) sobre a população idosa.

As alterações da composição da população causadas pelo envelhecimento lançam um desafio para os profissionais de saúde (CASSÉTTE *et al.*, 2016). Isso se dá por conta das complicações relacionadas ao envelhecimento, como por exemplo, as síndromes geriátricas que em associação com infecções como o HIV, aumentam as dificuldades para o tratamento dessas populações (CASSÉTTE *et al.*, 2016).

Segundo dados do Boletim Epidemiológico HIV/AIDS de 2020 do Ministério da Saúde, dos 13.677 casos diagnosticados em 2020, cerca de 12% eram de indivíduos com 50 anos ou mais (BRASIL, 2020). Esse percentual pode ser muito superior, levando-se em consideração a existência de um subdiagnóstico neste grupo etário (BATISTA *et al.*, 2011). Que por sua vez, favorece o diagnóstico tardio, resultando no aumento da morbidade e mortalidade neste grupo (BATISTA *et al.*, 2011). Isso se observa pelo fato de os coeficientes de mortalidade por AIDS, no Brasil, terem apresentado queda nos últimos anos em todas as faixas etárias, com exceção das compreendidas entre 55 e 59 anos e 60 anos ou mais para ambos os sexos, que apresentaram aumentos de 10,1% e de 39,5%, respectivamente (BRASIL, 2020).

Alguns fatores são responsáveis pelo aumento do número de PVHIV idosas, como o aumento da prática sexual sem preservativo, a utilização de medicamentos que melhoram e prolongam a vida sexual e o negligenciamento das políticas públicas relacionadas ao acesso às informações e ao atendimento que considere as vulnerabilidades do idoso frente às infecções sexualmente transmissíveis (BATISTA *et al.*, 2011; AGUIAR *et al.*, 2020). Porém, o fator principal para essa mudança de panorama foi a introdução da TARV em 1996 e sua eficácia aprimorada ao longo do tempo para suprimir a replicação do HIV. Este tratamento reduziu a mortalidade de PVHIV levando a um aumento na expectativa de vida, permitindo, aos indivíduos, envelhecer convivendo com a infecção de forma crônica (SMIT *et al.*, 2015; JIMÉNEZ; SÁNCHEZ-CONDE; BRAÑAS, 2018).

Este fator tem destaque expressivo principalmente no Brasil, visto que, desde 1996, este distribui gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) todos os medicamentos ARV e, desde 2013, o SUS garante tratamento para todas as PVHIV, independentemente da carga viral (BRASIL, 2022). Possibilitando o sucesso na luta contra a epidemia de AIDS no Brasil, traduzido pela queda dos índices de mortalidade e morbidade a partir de 1996 (BRASIL, 2010). Dessa forma, o aumento da sobrevida causado pelo uso da TARV contribuiu para que muitas PVHIV chegassem à terceira idade (ARAÚJO *et al.*, 2019).

Em 2013, foi estimado que um jovem de 20 anos com diagnóstico de HIV e fazendo uso da TARV pode esperar viver pelo menos até a sua 7ª década (KARPIAK; HAVLIK, 2017). Assim como um estudo europeu de modelagem paramétrica baseado em dados da coorte Athena estimou que em 2030, cerca de 70% das PVHIV na Europa terão 50 anos ou mais e quase 40% destes indivíduos terão mais de 65 anos (SMIT *et al.*, 2015). Enquanto que, aqueles diagnosticados com HIV/AIDS antes de meados da década de 90 enfrentaram colapso do sistema imunológico, exibindo doenças relacionadas à AIDS

raramente vistas, como a pneumonia causada por *Pneumocystis*, sarcoma de Kaposi, demência, linfoma e toxoplasmose (KARPIAK; HAVLIK, 2017).

Porém, a implicação mais importante desse modelo foi prever comorbidades não infecciosas crônicas (CNIC) relacionadas à idade. Onde foi previsto que em 2030, 84% das PVHIV terão pelo menos uma CNIC (contra 29% em 2010) e 28% terão três ou mais (GUARALDI *et al.*, 2018). Por tanto, apesar do sucesso da TARV, o envelhecimento das PVHIV tem suscitado preocupações.

2.3. ASSOCIAÇÃO DO ENVELHECIMENTO COM A MULTIMORBIDADE E A POLIFARMÁCIA

As preocupações relacionadas ao envelhecimento das PVHIV se justificam porque à medida que a população em tratamento com TARV envelhece, esta começa a exibir uma maior frequência de doenças naturalmente associadas à idade (KIRK; GOETZ, 2009). Que por sua vez, ocorrem por vários mecanismos biológicos que já foram descritos para o envelhecimento, alguns dos quais podem afetar PVHIV a taxas mais altas do que a população sem HIV (KIRK; GOETZ, 2009).

Dentre estes mecanismos, os mais importantes parecem ser a desregulação imunológica, a senescência das células imunes e a inflamação crônica, encontrada mesmo em indivíduos em TARV (BACK; MARZOLINI, 2020; WING, 2016). Como consequência esses indivíduos tendem a apresentar taxas aumentadas de comorbidades crônicas em idades mais jovens, taxas aumentadas de síndromes geriátricas e expectativa de vida reduzida em comparação com a população geral (HORVATH; LEVINE, 2015; WING, 2016).

É importante destacar que muitos estudos relataram uma prevalência mais alta de comorbidades em PVHIV em comparação com indivíduos não infectados da mesma idade (MACIEL *et al.*, 2018; WOLDESEMAYAT, 2020; WONG *et al.*, 2018). Além disso, foi demonstrado que a multimorbidade, definida pela presença simultânea de duas ou mais comorbidades, é significativamente maior em PVHIV em comparação com controles HIV negativos, especialmente naqueles com uma longa história de infecção por HIV (CHARY, 2017).

Enquanto a Organização Mundial da Saúde considera como idosos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, estudos com PVHIV mostram que indivíduos a partir de 50 anos tem apresentado características de pessoas idosas (FONTELA *et al.*, 2018; GUARALDI *et al.*, 2011; MACIEL *et al.*, 2018). Dessa forma, o surgimento de diferentes

comorbidades de forma precoce sustenta a diferença de idade utilizada para designação de “idoso” nas PVHIV (SCHOEN; ERLANDSON; ANDERSON, 2013).

A prevalência de CNIC complica o tratamento das PVHIV (SMIT *et al.*, 2015), uma vez que, o tratamento dessas comorbidades pode causar problemas relacionados à polifarmácia pela coadministração de vários outros medicamentos além da TARV (SMIT *et al.*, 2015). Fator que pode levar à ocorrência de interações medicamentosas aliadas a possíveis reações adversas e perda da eficácia do tratamento com subsequente avanço virológico (SMIT *et al.*, 2015). Entre as comorbidades comumente observadas que podem contribuir para a questão da polifarmácia no envelhecimento destacam-se hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, doença renal, doença cardiovascular, distúrbios respiratórios, distúrbios ósseos ou câncer (BACK; MARZOLINI, 2020; CHARY, 2017).

A polifarmácia entre os idosos pode levar ao aumento do risco de reações adversas associados ao acúmulo de medicamentos (BACK; MARZOLINI, 2020). Estes efeitos podem surgir por meio de interações fármaco-fármaco, fármaco-alimento e fármaco-doença através de prescrição ou dosagem inadequada (CHARY, 2017). Os impactos e consequências da polifarmácia podem ser graves, já que, a prevalência de interações medicamentosas envolvendo ARVs varia, em diferentes estudos, de 20% a 50%, sendo, o aumento da idade, um fator de risco independente para interações medicamentosas clinicamente significativas (CHARY, 2017; HOLTZMAN *et al.*, 2013; MILLER *et al.*, 2007; TSENG *et al.*, 2013).

2.4. MUDANÇAS NA FARMACOCINÉTICA RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO NAS PVHIV

Além do maior número de comorbidades, presença da polifarmácia e fragilidade, o envelhecimento leva a modificações fisiológicas, anatômicas e biológicas que podem alterar a farmacocinética dos medicamentos (BACK; MARZOLINI, 2020). Essas modificações incluem diminuição da função renal e hepática (afetando a eliminação do medicamento), diminuição da massa corporal magra e da água corporal total (afetando o volume de distribuição e eliminação de medicamentos lipossolúveis), declínios na concentração de albumina (com aumento das concentrações de medicamentos não ligado à proteína), e diminuição do fluxo sanguíneo gástrico (afetando a absorção e o metabolismo dos medicamentos) (BACK; MARZOLINI, 2020; CHARY, 2017). Essas mudanças podem resultar na redução da taxa de absorção, volume de distribuição e redução/aumento da depuração dos medicamentos, gerando como consequência redução/aumento da

biodisponibilidade dos medicamentos, entre estes, os antirretrovirais (SCHOEN; ERLANDSON; ANDERSON, 2013).

Embora a idade avançada não pareça influenciar as interações de inibição de fármacos (CUSACK, 2004), este processo não foi bem estudado para a TARV e o declínio da função hepática e renal que ocorre com o envelhecimento pode resultar em alterações adicionais na depuração dos fármacos antirretrovirais, podendo aumentar o risco de interações medicamentosas (SCHOEN; ERLANDSON; ANDERSON, 2013). Em um estudo de coorte suíço, PVHIV com 50 anos ou mais tiveram 1,45 vezes mais potenciais interações medicamentosas em comparação com PVHIV com menos de 50 anos, principalmente com medicamentos para o sistema nervoso central (SNC) e medicamentos cardiovasculares (MARZOLINI *et al.*, 2011).

Nos últimos anos, algumas diretrizes introduziram princípios para a gestão da TARV nas PVHIV idosa, devido à existência de uma necessidade de triagem intensiva de comorbidades nessa população (GUARALDI *et al.*, 2018). Porém, apenas algumas destas diretrizes tentam opções preferidas para regimes de TARV, já que muitas incertezas ainda existem no uso da TARV nas PVHIV idosas (GUARALDI *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que não existem muitas evidências de alta qualidade para guiar a prescrição de TARV para indivíduos idosos com HIV, particularmente para aqueles com múltiplas morbidades porque esses pacientes são geralmente excluídos dos ensaios clínicos (BUCHACZ *et al.*, 2013; DODD *et al.*, 2011). Por conta disto, os especialistas em doenças infecciosas fazem uso dos protocolos de TARV recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou pelo Ministério da Saúde de seus países de acordo com as toxicidades que desejam evitar nas PVHIV idosas, ao invés de fazer uso de uma estratégia específica de TARV para essa população (GUARALDI, 2018).

Um estudo farmacocinético realizado em PVHIV idosas demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos para alguns antirretrovirais como tenofovir disproxil fumarato (TDF), atazanavir (ATZ), efavirenz (EFZ) e emtricitabina (F) encontram-se alterados nesta população, com aumento nos valores de concentração máxima (C_{max}) e área sob a curva (ASC) variando de 5–78% (DUMOND *et al.*, 2013). Outro estudo realizado com PVHIV idosas mostrou um acréscimo de 11% na concentração plasmática de lamivudina (3TC) neste grupo (COURLET *et al.*, 2020). Em contrapartida, alguns estudos mostram que não há alteração nos parâmetros farmacocinéticos de alguns ARVs, como o raltegravir (RAL), na comparação entre adultos jovens e idosos (CALZA *et al.*, 2017; VERA *et al.*, 2015). Demonstrando a existência de resultados conflitantes dos estudos existentes e diferenças

entre os diversos medicamentos utilizados na TARV.

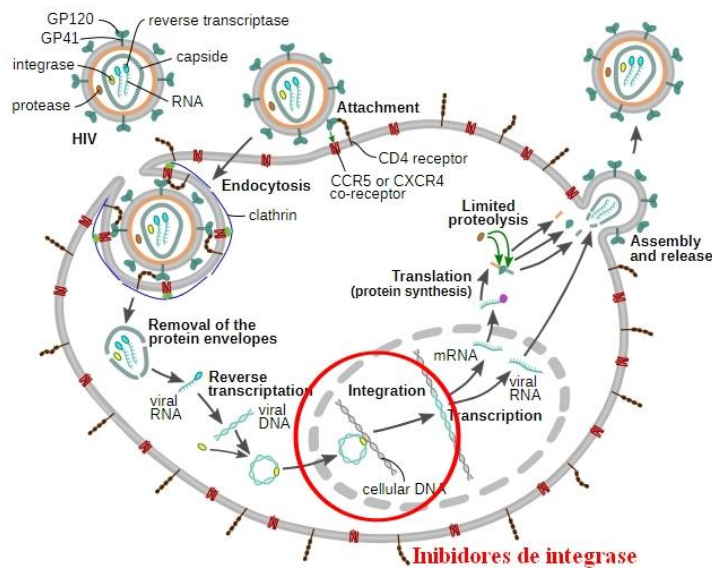
2.5. USO CLÍNICO E FARMACOCINÉTICA DOS ARV AVALIADOS NA REVISÃO

Os medicamentos ARVs são usados em combinação para que seja possível o alcance da eficiência máxima (SCHOEN; ERLANDSON; ANDERSON, 2013). A terapia inicial ou de primeira linha usualmente inclui combinações de três ARV, sendo dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um ARV de outra classe, como Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN), Inibidor de Protease associado ao ritonavir (IP/r) ou Inibidor de integrase (INI) (BRASIL, 2018). No Brasil, o esquema de primeira linha preferencial e recomendado pelo ministério da saúde é a associação de 3TC e TDF com dolutegravir (DTG) (BRASIL, 2018). Porém, existem diversos outros esquemas que podem ser introduzidos em caso de intolerância ou falha no tratamento atual administrado ao indivíduo. Dentre estes esquemas, grande parte das PVHIV faz uso de pelo menos um dos antirretrovirais avaliados nesta revisão (darunavir [DRV], dolutegravir [DTG], bictegravir [BIC], tenofovir alafenamida [TAF], rilpiririna [RIL], raltegravir [RAL], maraviroc [MVC], etravirina [ETR] e doravirina [DOR]) (BRASIL, 2018).

2.5.1. Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas dos inibidores de integrase (INI)

Os INI são uma classe de ARVs que atua inibindo a função da enzima responsável pela incorporação do DNA viral no genoma do hospedeiro ao qual foi sintetizado quimicamente para se ligar (COTTRELL; HADZIC; KASHUBA, 2013; KANDEL; WALMSLEY, 2015). O primeiro INI, clinicamente disponível, foi o raltegravir, aprovado pela FDA em 2007, seguido pelo elvitegravir (EVG) em 2012, DTG em 2013 e BIC em 2018 (PODANY et al., 2020). Além de seu papel na terapia de pacientes virgens de tratamento, os INI retêm a potência contra cepas de HIV que são resistentes a outras classes de ARVs, como os IPs e os ITRNN. Desse modo, os INI oferecem novas opções de tratamento para pacientes com resistência adquirida e transmitida a outras classes de ARVs.

Figura 1- Local de ação dos INI



Fonte: Adaptada de JORDI, 2017

- Raltegravir

O RAL é rapidamente absorvido com um tempo de concentração máxima (Tmax) normalmente em torno de 3 horas quando administrado em jejum (BURGER, 2010). Está disponível em três formulações: comprimidos revestidos (400 mg e 600 mg), comprimidos mastigáveis (25 mg e 100 mg) e grânulos de 100 mg para suspensão (PODANY et al., 2020). Para adultos, a dose administrada de RAL é 400 mg duas vezes ao dia ou 1200 mg (dois comprimidos de 600 mg) uma vez ao dia, com ou sem alimentos. A meia vida ($t_{1/2}$) do RAL se encontra entre 7h e 12h, alcançando o estado estacionário após 2 dias de administração com quase nenhuma acumulação observada na ASC ou Cmax (HUGHES et al., 2009). Sua administração em concomitância com alimentos parece aumentar as concentrações plasmáticas do RAL, já que, quando administrado com uma refeição com baixo teor de gordura, observou-se um aumento de 46% na ASC em comparação com jejum (PODANY et al., 2020).

O raltegravir é metabolizado principalmente no fígado pela glucuronidação mediada por uridina difosfato-glucuronosil-transferase-1 (UGT1A1) com pequenas contribuições da difosfato-glucuronosil-transferase-3 (UGT1A3) e difosfato-glucuronosil-transferase-9 (UGT1A9), porém, sem causar inibição das mesmas. Sua excreção ocorre em maior proporção nas fezes e uma menor porcentagem é excretada na urina (HUGHES et al., 2009; PODANY et al., 2020), sendo importante destacar que a insuficiência hepática moderada ou insuficiência renal grave não têm efeito clinicamente importante na

farmacocinética do RAL (BURGER, 2009). Além disso, este não atua como um substrato do citocromo P450 (CYP450), nem parece inibir ou induzir as isoenzimas do CYP450 ou a glicoproteína-P (Pgp) (CROXTALL; LYSENG-WILLIAMSON; PERRY, 2008).

Dessa forma, não é esperado que o RAL interaja com medicamentos que são metabolizados pelo CYP450 (por exemplo antirretrovirais da classe dos IP e ITRNN, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azólicos, inibidores da bomba de prótons, anticoncepcionais orais e agentes anti-disfunção erétil) (CROXTALL; LYSENG-WILLIAMSON; PERRY, 2008). Porém, fármacos conhecidos por serem inibidores/indutores de UGT1A1, tendem a apresentar importante interação medicamentosa com o RAL, como é o caso dos ARVs ATZ, TDF (potentes inibidores de UGT), ritonavir (RTV) (indutor de UGT) e medicamentos não antirretrovirais como rifampicina (indutor de UGT). Além disso, pelo fato de ser melhor absorvido em pH mais elevado, o uso concomitante com o omeprazol leva a um aumento expressivo das concentrações plasmáticas de RAL (cerca de 200%) (BURGER, 2009).

- Dolutegravir

Pode ser administrado na presença ou não de alimentos, sendo rapidamente absorvido, atingindo a C_{max} em um tempo médio que varia de 0,5 a 2 h. Sua administração é feita através de um comprimido de 50 mg uma vez ao dia, apresentando t_{1/2} de 11–12 h em PVHIV (COTTRELL; HADZIC; KASHUBA, 2013).

Possui extensa ligação a proteínas plasmáticas, com 99% de ligação à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1 (AAG), ligando-se de forma preferencial à albumina (COTTRELL; HADZIC; KASHUBA, 2013; GELÉ *et al.*, 2020). O DTG possui excreção urinária mínima (excreção principalmente pelas fezes) já que é metabolizado principalmente pela UGT1A1, sendo um substrato para os transportadores da Pgp e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), além de ser um potente inibidor do transportador renal de Cátions Orgânicos (OCT2) em concentrações abaixo das concentrações máximas demonstradas em ensaios clínicos (IC₅₀= 1,9 mM, valor menor do que a C_{max} de DTG IC₅₀ = 4,2mM) (REESE *et al.*, 2013). Dada a eliminação renal baixa, a função renal reduzida não altera significativamente a farmacocinética do DTG, porém, em relação à função hepática, existe uma escassez de evidências avaliando o impacto de uma função hepática reduzida na atividade do DTG (KANDEL; WALMSLEY, 2015).

Entre as interações medicamentosas já descritas para o DTG, destacam-se aquelas relacionadas à classe dos ITRNN, visto que, tanto o EFZ como a ETR reduzem

significativamente os níveis plasmáticos de DTG através do aumento da atividade metabólica de UGT1A1 (SONG *et al.*, 2014, 2011). Este ARV também pode ter sua concentração reduzida pelo uso concomitante com rifampicina, comumente utilizada na coinfeção por tuberculose (DOOLEY *et al.*, 2013). Além disso, existem interações com IP como o ATZ (inibidor da UGT1A1) que tem potencial para aumentar as concentrações plasmáticas do DTG (SONG *et al.*, 2011). Antiácidos e cátions como Ferro e cálcio podem atenuar a eficácia do DTG (devido à quelação), além disso, por ser um inibidor de OCT2 e Dp transportador de extrusão de multidrogas e toxinas 1 (MATE1), o DTG apresenta a capacidade de aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substratos desses transportadores (como a metformina), possivelmente aumentando a perturbação gastrointestinal (SONG *et al.*, 2015; ZONG *et al.*, 2014).

- Bictegravir

O BIC, assim como os demais INI apresentados, é rapidamente absorvido no organismo com um Tmax entre 1,3 e 2,7 h (SPAGNUOLO; CASTAGNA; LAZZARIN, 2018). Em geral, é administrado na dose de 50 mg uma vez ao dia (com ou sem alimentos) em combinação com os ITRNs 3TC e TAF através do comprimido coformulado Biktarvy (MARKHAM, 2018). Apresenta $t_{1/2}$ em torno de 17,8 h e, em estado estacionário, apresenta depuração aparente (CL) e volume de distribuição (Vd) de 0,6219 L/h e 15,5591 L, respectivamente, consistentes com alta ligação às proteínas plasmáticas (99,7%) observada em estudos *in vitro* (MARKHAM, 2018).

A metabolização do BIC ocorre com uma contribuição semelhante de oxidação (através da CYP3A4) e glucuronidação (através da UGT1A1) (SPAGNUOLO; CASTAGNA; LAZZARIN, 2018). O fármaco é excretado principalmente pelas fezes (60%) e em menor proporção pela urina (35%) e, portanto, não é observado nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética do BIC em pacientes com insuficiência renal (SPAGNUOLO; CASTAGNA; LAZZARIN, 2018).

Por ser um substrato de CYP3A4 e UGT1A1, a inibição de ambas as enzimas é necessária para um aumento substancial na exposição (341% quando coadministrado com ATZ) ao BIC, enquanto a indução potente de CYP3A4 e UGT1A1 é capaz de reduzir a exposição ao BIC significativamente (71% com coadministração de rifampicina) (MARKHAM, 2018; SPAGNUOLO; CASTAGNA; LAZZARIN, 2018). Dessa forma, alguns medicamentos que induzem ou inibem CYP3A e UGT1A1 são contraindicados para uso em combinação com BIC, incluindo rifampicina, erva de São João, rifabutina,

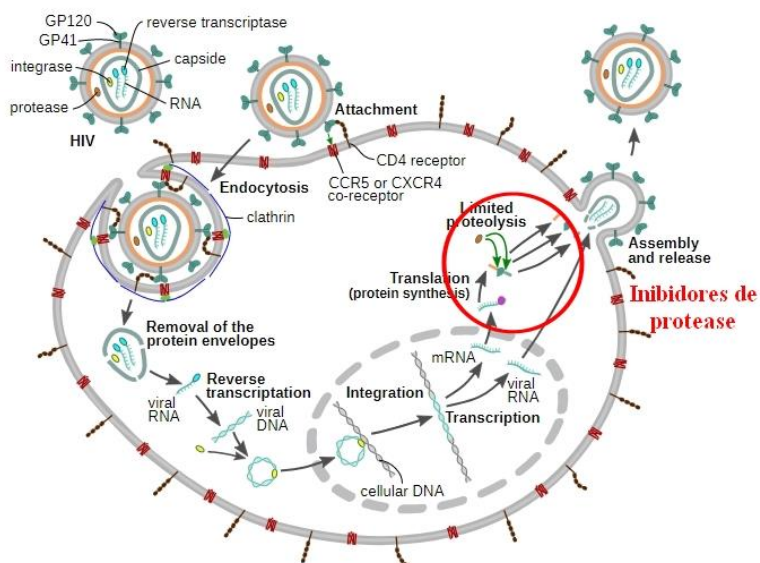
rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ATZ, cobicistate (COBI), azitromicina, claritromicina e ciclosporina (DEEKS, 2018b).

De forma similar ao DTG, a coadministração de BIC e metformina também leva ao aumento das concentrações plasmáticas da mesma e o uso concomitante de antiácidos e suplementos orais contendo cátions polivalentes (como magnésio, alumínio, ferro ou cálcio) também pode atenuar a eficácia deste ARV (DEEKS, 2018b).

2.5.2. Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas do darunavir

O DRV faz parte da família dos ARV denominada de IP, cuja função é inibir a clivagem das proteínas precursoras em enzimas e proteínas estruturais, as quais tem papel essencial na replicação e maturação viral (BACK; SEKAR; HOETELMANS, 2008; RUELA CORRÊA *et al.*, 2012).

Figura 2 - Local de ação dos IP



Fonte: Adaptada de JORDI, 2017

Quando administrado isoladamente, o DRV apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 37%. Porém, em combinação com RTV, um potente inibidor do CYP3A, apresenta biodisponibilidade de 82%, sugerindo que o DRV é suscetível ao metabolismo pré-sistêmico e que o RTV contribui para a diminuição desses efeitos (RUELA CORRÊA *et al.*, 2012). O DRV geralmente é utilizado nas dosagens de 600 mg duas vezes ao dia ou 800 mg uma vez ao dia e deve ser administrado em concomitância com alimentos, visto que, a administração de DRV/RTV após a refeição resultou em aumento na Cmax e na

ASC (RUELA CORRÊA *et al.*, 2012)

Semelhante a muitos outros IPs, o DRV apresenta T_{max} entre 2,5-4h e encontra-se altamente ligado às proteínas plasmáticas (cerca de 95%) estando associado em maior extensão à AAG e em menor extensão à albumina (BACK; SEKAR; HOETELMANS, 2008; RUELA CORRÊA *et al.*, 2012). É metabolizado pelas enzimas do CYP450, principalmente pelo CYP3A4, apresentando t_{1/2} de, aproximadamente, 15 horas quando combinado com RTV (KAKUDA *et al.*, 2015). Sua excreção ocorre principalmente pelas fezes e, em menor grau, pela urina (BACK; SEKAR; HOETELMANS, 2008).

Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao DRV são distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos), nasofaringite e hipertrigliceridemia (RUELA CORRÊA *et al.*, 2012). Como o DRV é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado, os pacientes com insuficiência hepática podem estar em risco de aumento das concentrações plasmáticas de DRV/RTV, devendo ser usado com cautela nesses casos (BACK; SEKAR; HOETELMANS, 2008; RUELA CORRÊA *et al.*, 2012).

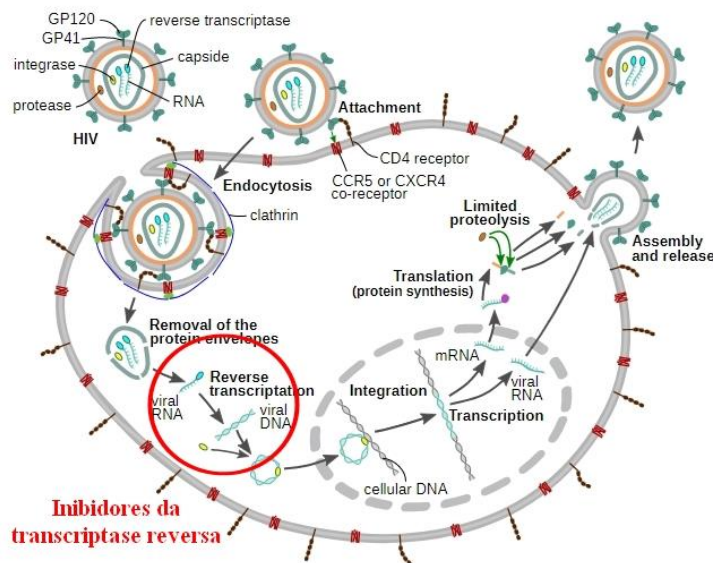
Compostos que alteram a atividade e expressão do CYP3A4 podem influenciar nas concentrações de DRV e a combinação de DRV com RTV pode afetar de forma imprevisível as concentrações de outros fármacos que são metabolizados principalmente através da isoenzima CYP3A4 (RUELA CORRÊA *et al.*, 2012). Interações medicamentosas são encontradas entre o DRV e outros IP, particularmente, indinavir (IDV), lopinavir (LPV) e saquinavir (SQV) (BACK; SEKAR; HOETELMANS, 2008). Os ITRNN EFZ, nevirapina (NVP) e ETR são substratos e indutores do CYP3A4 e, conseqüentemente, o uso combinado com DRV/RTV pode reduzir as concentrações deste fármaco (BACK; SEKAR; HOETELMANS, 2008).

Além disso, interações medicamentosas podem ser encontradas na combinação de DRV com artovastatina e pravastatina (utilizados para a redução de colesterol), metadona (analgésico narcótico), etinilestradiol (contraceptivo oral), sildenafil (utilizado para disfunção erétil), cetoconazol e claritromicina (utilizados no tratamento de infecções bacterianas e fúngicas), digoxina (utilizada no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva), astemizol e terfenadina (anti-histamínicos), midazolam e triazolam (utilizados como sedativos), carbamazepina, fenobarbitona e fenitoína (anticonvulsivantes), rifampicina e erva de São João (BACK; SEKAR; HOETELMANS, 2008).

2.5.3. Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas dos Inibidores da Transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos (ITRNN)

Os ITRNN são uma classe de antirretrovirais formada por um grupo diverso de compostos (com mais de 50 famílias de moléculas) que induzem alterações alostéricas na transcriptase reversa do HIV tipo 1 (HIV-1), tornando a enzima incapaz de converter o RNA viral em DNA (DE BÉTHUNE, 2010; SMITH; DICENZO; MORSE, 2001).

Figura 3 - Local de ação dos ITRNN



Fonte: Adaptada de JORDI, 2017

Embora possuam um mecanismo de ação comum, os diferentes ITRNN podem se diferenciar por características moleculares e farmacocinéticas. Cada um desses compostos é metabolizado em algum grau pelo sistema de enzimas do CYP450, tornando-os sujeitos a interações medicamentosas clinicamente significativas que devem ser consideradas no uso clínico desses agentes como parte da TARV (SMITH; DICENZO; MORSE, 2001; USACH; MELIS; PERIS, 2013)

- Etravirina

A ETR foi o primeiro ITRNN de segunda geração aprovado para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em pacientes adultos com experiência em TARV que apresentam evidência de replicação viral e abrigam cepas do HIV-1 resistentes a outros agentes antirretrovirais (CROXTALL, 2012; USACH; MELIS; PERIS, 2013). Este ARV atua se ligando a um sítio de ligação alostérico próximo, bloqueando as atividades da polimerase dependente de RNA e DNA e impedindo a síntese de DNA viral (CROXTALL, 2012).

A ETR encontra-se disponível em comprimidos de 100 mg e sua dosagem aprovada para uso clínico é de 200 mg duas vezes ao dia (USACH; MELIS; PERIS, 2013). Ao ser administrado em jejum, este medicamento apresenta baixa solubilidade e permeabilidade. Porém, devido à sua alta solubilidade em lipídios, deve ser administrado com alimentos, apresentando um aumento de 50% na sua absorção e atingindo sua C_{max} em torno de 4h (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

Após a absorção, este medicamento é encontrado altamente ligado às proteínas plasmáticas (99,9%), principalmente à albumina e à AAG (USACH; MELIS; PERIS, 2013). Seu metabolismo ocorre principalmente no fígado por meio das enzimas do CYP450, CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 seguida por glucuronidação dos metabólitos, apresentando t_{1/2} que pode variar de 30-40h (CROXTALL, 2012). Sua eliminação ocorre principalmente nas fezes (81,2 a 86,4% da dose administrada) e na bile (11%), com uma quantidade insignificante (1%) detectada na urina (CROXTALL, 2012; USACH; MELIS; PERIS, 2013).

Por ser substrato do CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, os medicamentos que alteram a expressão dessas enzimas podem afetar o perfil farmacocinético da ETR (Ex: tipranavir [TPV]/RTV, fosamprenavir [FPV]/RTV, ATZ/RTV) (CROXTALL, 2012). Além disso, a ETR atua como indutor fraco do CYP3A4 e inibidor fraco do CYP2C9, CYP2C19 e Pgp. Portanto, a coadministração de etravirina com medicamentos que são substratos do CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2C19 ou transportados pela Pgp pode levar à alteração do perfil farmacocinético do medicamento coadministrado (Ex: varfarina, digoxina, claritromicina, diazepam) (CROXTALL, 2012).

- Rilpivirina

A RIL é um ITRNN de segunda geração indicado, em combinação com outros medicamentos ARVs, para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1 que nunca usaram TARV (SANFORD, 2012). Este ARV inibe a transcriptase reversa do HIV-1 ligando-se a ela de forma não competitiva induzindo mudanças na conformação da enzima (SANFORD, 2012).

A dosagem recomendada para o uso da RIL é de 25 mg administrada uma vez ao dia, apresentando alta biodisponibilidade oral, apesar de sua alta hidrofobicidade (USACH; MELIS; PERIS, 2013). A solubilidade e a absorção sistêmica dependem do pH, conforme demonstrado por uma biodisponibilidade aumentada em um ambiente ácido (USACH; MELIS; PERIS, 2013). Além disso, deve ser administrada com alimentos, uma vez que em

jejum, a C_{max} e a ASC diminuem 46% e 43%, respectivamente (USACH; MELIS; PERIS, 2013). A C_{max} é atingida em torno de 4-5h após administração oral e t_{1/2} apresenta-se em torno de 50h (SANFORD, 2012).

A RIL é rapidamente absorvida pelo organismo, sendo encontrada altamente ligada às proteínas plasmáticas (99,7%), principalmente à albumina. (SANFORD, 2012). Seu metabolismo ocorre principalmente no fígado através de metabolismo oxidativo, principalmente mediado pelo sistema do CYP450 (CYP3A) e sua eliminação ocorre principalmente nas fezes (85,1 %), com excreção mínima por via renal (6,1%) (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

Como a RIL é metabolizada pelas enzimas CYP3A, as interações medicamentosas são possíveis quando este ARV é coadministrado com indutores ou inibidores dessas enzimas, como: DRV/RTV, LPV/RTV, EFZ, ETR e agentes antifúngicos azólicos (SANFORD, 2012). Interações também são possíveis se a rilpivirina for coadministrada com medicamentos que aumentam o pH gástrico, pois um pH gástrico mais alto pode diminuir as concentrações plasmáticas de RIL (ex: antiácidos, omeprazol, antagonistas do receptor H₂) (SANFORD, 2012). Além disso, por atuar como inibidor da Pgp, este ARV pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos transportados por esta proteína, como etexilato de dabigatrana (SANFORD, 2012).

- Doravirina

A DOR é o mais recente ITRNN, que demonstrou atividade *in vitro* contra vários mutantes de HIV-1 associados ao uso de outros ITRNN, incluindo agentes de primeira (EFZ) e de segunda geração (ETR e RIL), apresentando potencial para melhorar a eficácia e os perfis de segurança (COLOMBIER; MOLINA, 2018; DEEKS, 2018a). Assim como os demais ITRNN, este ARV inibe a replicação do HIV-1 através da inibição não competitiva da transcriptase reversa (DEEKS, 2018a).

Encontra-se disponível como comprimido de agente único (Pifeltro™) e como comprimido de combinação de dose fixa com 3TC e TDF (Delstrigo™), contendo 100 mg de DOR em cada formulação e com dosagem recomendada de um comprimido por via oral uma vez ao dia, com ou sem alimentos (WILBY; EISSA, 2018).

A DOR é absorvida rapidamente após a administração oral, atingindo a C_{max} em um tempo que pode variar de 1-4 h (WILBY; EISSA, 2018). Exibe 76% de ligação às proteínas plasmáticas e tem um V_d de 60,5 L no estado estacionário com variabilidade mínima na distribuição no que diz respeito à dosagem e covariáveis (DEEKS, 2018a;

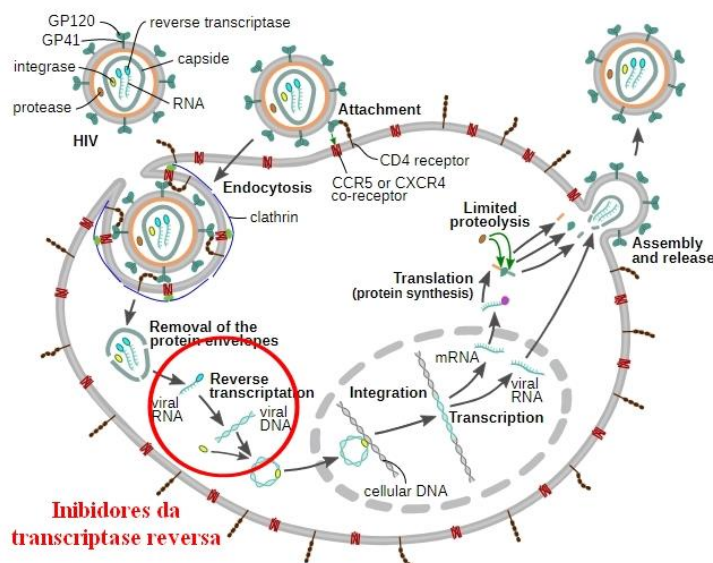
WILBY; EISSA, 2018). Seu metabolismo ocorre principalmente por meio das enzimas CYP3A (com $t_{1/2}$ em torno de 15h), sendo a principal via de eliminação do fármaco, com um baixo percentual sendo excretado inalterado pela urina (6%) ou via biliar/rotas fecais (menos de 1%) (DEEKS, 2018a).

Dado o papel predominante do CYP3A no metabolismo da DOR, os medicamentos que são inibidores ou indutores do CYP3A podem aumentar ou reduzir as concentrações plasmáticas deste ARV, respectivamente (COLOMBIER; MOLINA, 2018; DEEKS, 2018a). Conseqüentemente, DOR é contraindicada para uso em combinação com indutores fortes do CYP3A, incluindo certos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), antimicobacterianos (rifampicina, rifapentina) e erva de São João (DEEKS, 2018a). Da forma similar, a coadministração com inibidores CYP3A, como o RTV, aumentam significativamente a exposição à DOR (COLOMBIER; MOLINA, 2018).

2.5.4. Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas do tenofovir alafenamida (TAF)

O TAF é um pró-fármaco, pertencente à classe dos ITRN, que quando em meio intracelular, é hidrolisado e posteriormente fosforilado em seu metabólito ativo Tenofovir-Difosfato (TFV-DP), que por sua vez, inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural, desoxiadenosina 5'-trifosfato para incorporação no DNA proviral, o que causa a terminação da cadeia e evita a transcrição do DNA proviral (GIBSON et al., 2016).

Figura 4 - Local de ação dos ITRN



Fonte: Adaptada de JORDI, 2017

Diferente do TDF, outro pró-fármaco do TFV-DP, o TAF contém um fenol e um éster isopropílico de alanina, o que possibilita uma maior estabilidade no plasma, resultando em uma exposição plasmática 86% menor ao tenofovir em comparação com o TDF (WASSNER; BRADLEY; LEE, 2020). Dessa forma, como o risco de toxicidade renal associada ao tenofovir é proporcional à exposição ao tenofovir plasmático, a administração de TAF resulta em menor nefrotoxicidade (WASSNER; BRADLEY; LEE, 2020).

A dose recomendada para a utilização do TAF no tratamento para o HIV é de um comprimido de 25 mg uma vez ao dia (GIBSON et al., 2016). Este ARV é rapidamente absorvido pelo organismo, apresentando um T_{max} em torno de 0,5h e t_{1/2} plasmática bastante curta, ficando em torno de 0,51h (RUANE et al., 2013). A excreção renal do TAF intacto é uma via menor, em que menos de 1% da dose é eliminada na urina (DE CLERCQ, 2016). Sendo que, este ARV é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir, que por sua vez, é eliminado do organismo pelos rins, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa (DE CLERCQ, 2016; RAY; FORDYCE; HITCHCOCK, 2016).

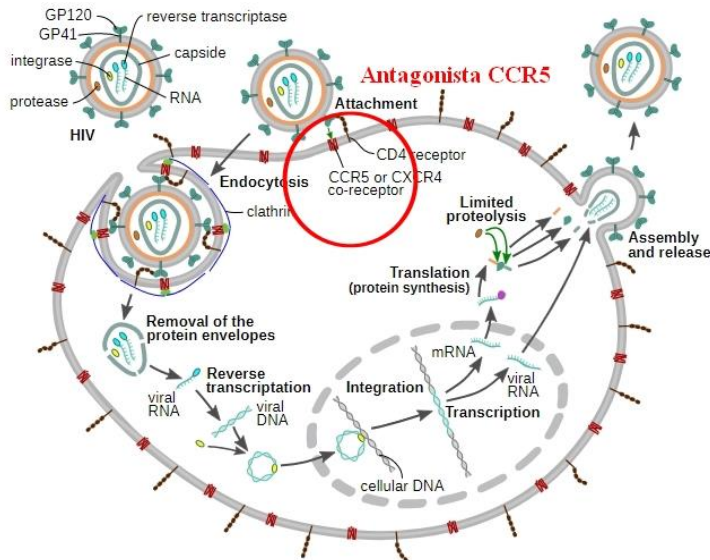
Ao contrário de muitos outros componentes da terapia ARV, o TAF não apresenta interações medicamentosas clinicamente significativas, devido à falta de metabolismo enzimático via CYP450 (é minimamente metabolizado pelo CYP3A4) (WASSNER; BRADLEY; LEE, 2020). Por ser um substrato da BCRP e Pgp, este ARV pode ter sua absorção afetada por inibidores ou indutores desses transportadores como o ledipasvir (LDV), usado no tratamento para hepatite C entre outros (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina) (GIBSON et al., 2016; WASSNER; BRADLEY; LEE, 2020). Além disso, o TAF é um inibidor fraco do MATE1 e transportador de cátions orgânicos (OCT) com isso, pode ter sua exposição plasmática aumentada quando utilizado em associação com ARV da classe dos IP potenciados com RTV (ATZ, DRV ou LPV) ou DTG (GIBSON et al., 2016). Por fim, a biodisponibilidade do TAF aumenta aproximadamente 65% com uma refeição rica em gorduras, dessa forma, recomenda-se que este ARV seja administrado com alimentos (WASSNER; BRADLEY; LEE, 2020).

2.5.5. Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas do maraviroc

O MVC é um antagonista competitivo, específico e lentamente reversível do co-receptor CCR5 que se liga seletivamente ao receptor de quimiocina humana CCR5 presente na membrana da célula hospedeira, prevenindo a interação e a ligação da glicoproteína de envelope do HIV-1 com o receptor CCR5, e os eventos subsequentes de

fusão de membrana necessários para a entrada de CCR5-trópico HIV-1 na célula hospedeira (CARTER; KEATING, 2007; PERRY, 2010).

Figura 5 - Local de ação dos inibidores CCR5



Fonte: Adaptada de JORDI, 2017

Apresenta-se em comprimidos revestidos contendo o equivalente a 150 mg ou 300 mg (BRASIL, 2012). A dose padrão recomendada de MVC é de 300 mg duas vezes ao dia, podendo também ser administrado nas doses de 150 mg ou 600 mg a cada 12 horas, dependendo das interações com outros medicamentos administrados concomitantemente (KANMOGNE; WOOLLARD, 2015).

O MVC é moderadamente lipofílico, apresentando uma absorção oral variável que ocorre por um processo mediado por transportador, com Tmax variando de 0,5 a 4 horas (CARTER; KEATING, 2007). A coadministração deste ARV com alimentos leva à uma redução de sua absorção e conseqüente redução de suas concentrações plasmáticas (PERRY, 2010). Ao ser absorvido, o MVC é encontrado 76% ligado a proteínas plasmáticas, com afinidade moderada para a AAG e albumina (PERRY, 2010). Seu metabolismo ocorre principalmente no fígado pelas enzimas do CYP450 (especialmente a CYP3A4), apresenta uma $t_{1/2}$ que pode variar de 14 a 18h e sua excreção ocorre principalmente por meio das fezes (76,4%) e em menor proporção pela urina (19,6%) (KANMOGNE; WOOLLARD, 2015; PERRY, 2010).

O MVC em si não é um inibidor ou indutor das enzimas CYP450 e, dessa forma, não parece produzir alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados metabolizados por essas enzimas (PARRA et al., 2011;

PERRY, 2010). Contudo, como este ARV é um substrato para CYP3A4 e é transportado pela Pgp, a exposição plasmática ao MVC acaba sendo afetada por inibidores e indutores de CYP3A4 ou Pgp (KANMOGNE; WOOLLARD, 2015; PARRA et al., 2011).

Numerosas interações clinicamente significativas entre o MVC e outros ARV foram relatados, como por exemplo, na coadministração de MVC com IPs (inibidores da CYP3A) que aumentam as concentrações plasmáticas deste ARV. Em contraste, indutores de CYP3A administrados concomitantemente, como EFZ e ETR, podem diminuir significativamente as concentrações séricas de MVC (KANMOGNE; WOOLLARD, 2015; PARRA et al., 2011). Além disso, interações medicamentosas clinicamente relevantes também foram observadas com rifampicina (indutor CYP3A4), claritromicina e cetoconazol (inibidores CYP3A4) (PERRY, 2010).

Tabela 1 - Resumo da farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas dos ARV estudados

ARV	Classe	Dose administrada (mg)	Metabolização	Excreção	Interações medicamentosas	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
<i>RAL</i>	INI	400 BID ou 1200 QD	UGT1A1	Fezes	Coadministração com indutores/inibidores da UGT1A1 e medicamentos que alteram pH gástrico	7-12	3
<i>DTG</i>	INI	50 QD	UGT1A1	Fezes	Coadministração com indutores/inibidores da UGT1A1, medicamentos que alteram pH gástrico e substratos de OCT2 e MATE	11-12	0,5-2
<i>BIC</i>	INI	50 QD	CYP3A4 e UGT1A1	Fezes	Coadministração com indutores/inibidores da UGT1A1 e CYP3A4, medicamentos que alteram pH gástrico e substratos de OCT2 e MATE	17,8	1,3-2,7
<i>DRV</i>	IP	600 BID ou 800 QD	CYP3A4	Fezes	Coadministração com indutores/inibidores do CYP3A4	15	2,5-4
<i>ETR</i>	ITRNN	200 BID	CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19	Fezes	Coadministração com indutores/inibidores	30-40	4

					s do CYP3A4/ CYP2C9/ CYP2C19		
<i>RIL</i>	ITRN N	25 QD	Enzimas do CYP3A	Fezes	Coadministração com indutores/inibidores das enzimas do CYP3A	50	4-5
<i>DOR</i>	ITRN N	100 QD	Enzimas do CYP3A	CYP3A4	Coadministração com indutores/inibidores das enzimas do CYP3A	15	1-4
<i>TAF</i>	ITRN	25 QD	BRCP e Pgp	Urina	Coadministração com indutores/inibidores de BCRP e Pgp	0,5 1	0,5
<i>MVC</i>	Inibid or CCR5	300 BID	CYP3A4	Fezes	Coadministração com por inibidores/indutores de CYP3A4 ou Pgp	14- 18	0,5-4

BID: Twice daily; QD: Once daily; INI: Inibidor de integrase; IP: Inibidor de protease; ITRNN: Inibidor da transcriptase reversa não análogo a nucleosídeos; ITRN: Inibidor da transcriptase reversa análogo a nucleosídeo; Tmax: Tempo para a concentração plasmática máxima; $t_{1/2}$: Meia-vida

2.6. REVISÃO SISTEMÁTICA: RELEVÂNCIA E APLICABILIDADE

Com a ampliação do fluxo de informação, passaram a ser exigidas novas frentes de pesquisa, destacando-se a realização de abordagens sistemáticas mais complexas e diversificadas para levantamento, compreensão, integração e revisão do conhecimento disponível (MAJOR; SAVIN-BADEN, 2010; KÖCHE, 2016). Já que, após uma pesquisa na literatura sobre uma questão clínica específica, muitos artigos podem ser recuperados, a qualidade dos estudos pode ser variável e os estudos individuais podem ter produzido resultados conflitantes. Portanto, é importante que as decisões sobre cuidados de saúde não se baseiem apenas em um ou dois estudos, sem levar em consideração toda a gama de informações de pesquisa disponíveis sobre esse tópico (AKOBENG, 2005).

Uma parte expressiva dos artigos de revisão na literatura médica têm sido na forma de “revisões narrativas”, onde especialistas em um campo específico fornecem o que se supõe ser um “resumo das evidências” nesse campo (AKOBENG, 2005). As revisões narrativas, embora ainda muito comuns, têm sido criticadas devido ao alto risco de viés, já que, seus autores costumam usar métodos subjetivos informais para coletar e interpretar estudos e tendem a ser seletivos ao citar relatórios que reforçam suas ideias preconcebidas ou promovem suas próprias opiniões sobre um tópico (AKOBENG, 2005).

Em contraste, uma revisão sistemática usa métodos explícitos e reproduzíveis para pesquisar, avaliar criticamente e sintetizar sistematicamente sobre um assunto específico através dos resultados de vários estudos primários relacionados entre si, usando estratégias que reduzem vieses e erros aleatórios (GANESHKUMAR; GOPALAKRISHNAN, 2013). Além disso, podem ser usadas para estabelecer se os achados científicos são consistentes e generalizáveis entre populações, ambientes e variações de tratamento, ou se os achados variam significativamente por subgrupos específicos (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

Quando bem realizadas, as revisões sistemáticas fornecem estimativas confiáveis sobre os efeitos das intervenções para que as conclusões sejam defensáveis, fundamentando propostas de mudanças nas áreas de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011; GANESHKUMAR; GOPALAKRISHNAN, 2013).

Por essas razões, as revisões sistemáticas são consideradas evidências do mais alto nível na hierarquia de pesquisas na área clínica (AKOBENG, 2005), apresentando destacada relevância para melhorar a saúde, uma vez que contribui substantivamente para identificar as melhores evidências científicas e incorporá-las à prática dos profissionais nos serviços, no ensino, na gestão e na formulação de políticas de saúde (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

2.7. USO RACIONAL DOS ARV E IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA E MEIO AMBIENTE

Como resultado da eficácia da terapia antirretroviral, as pessoas vivendo com HIV estão envelhecendo e atingindo idades mais avançadas em grande número (AGUIAR *et al.*, 2020). Aliado a este fator, tem se observado uma crescente preocupação em relação aos efeitos do envelhecimento na farmacocinética de medicamentos ARVs, uma vez que, o uso de medicamentos em idosos é complicado por disfunção de órgãos-alvo, eliminação lenta de medicamentos e alto número de comorbidades aliado ao uso de múltiplos medicamentos (polifarmácia) (DEVAUGHN *et al.*, 2015; NASSUR *et al.*, 2010).

Dado que esses indivíduos idosos são frequentemente excluídos dos ensaios clínicos, não existem informações farmacocinéticas robustas que permitam, aos especialistas em doenças infecciosas, formular estratégias de TARV, posologias e/ou dosagens específicas para as PVHIV idosas (CALZA *et al.*, 2017; STADER *et al.*, 2020). Dessa forma, o uso de combinações ARVs baseadas nos estudos clínicos realizados em adultos jovens pode ser

prejudicial para as PVHIV idosas, já que, estes estudos não levam em consideração as alterações farmacocinéticas que podem ocorrer com o envelhecimento, como a redução da função renal e hepática, da massa corporal magra e água corporal total e do fluxo sanguíneo gástrico e da superfície do epitélio intestinal, além do declínio na concentração de albumina que podem alterar a depuração, volume de distribuição e exposição plasmática dos medicamentos (DE FRANCESCO *et al.*, 2019; STADER *et al.*, 2020).

Além disso, estes estudos também não levam em consideração a coadministração da TARV com os demais medicamentos utilizados pelas PVHIV idosas, como resultado da alta prevalência de comorbidades nessa população (KIRK; GOETZ, 2009; SMIT *et al.*, 2015). Conseqüentemente, pela possível dosagem, posologia e/ou coadministração medicamentosa inadequadas, essas PVHIV idosas encontram-se mais suscetíveis a interações medicamentosas que podem se apresentar aliadas à possíveis efeitos adversos, tendo como consequência não só a perda da eficácia do tratamento como também o aumento de morbidades, mortalidade e gastos de recursos em saúde (SMIT *et al.*, 2015; KARANDIKAR *et al.*, 2013; FICK *et al.*, 2008).

Dessa forma, o uso racional de medicamentos, que é definido pela utilização de medicamentos apropriados à condição clínica, em doses que atendam às necessidades de saúde individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (WHO, 2002), apresenta-se como uma estratégia vantajosa para as PVHIV idosas. Uma vez que, a utilização de esquemas de TARV e dosagens/posologias específicos para as PVHIV idosas (guiada pela avaliação da farmacocinética dos ARVs nessa população) possibilitaria um aumento na qualidade de vida desses pacientes através da redução de possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas que contribuem para o aumento de internações e mortalidade nessa população (POLEJACK; SEIDL, 2010).

Além de melhora na qualidade de vida das PVHIV idosas, pode-se destacar que o uso racional de medicamentos possibilita redução dos impactos no meio ambiente por conta do uso inadequado. Uma vez que, a prescrição inadequada dos fármacos pode levar ao aumento da eliminação de resíduos farmacêuticos no meio ambiente pela rota de excreção natural (GLASSMEYER *et al.*, 2009). Isto ocorre porque a excreção é uma rota com menor possibilidade de controle pela dificuldade de remover os resíduos de fármacos através dos processos convencionais de tratamento de água (UEDA *et al.*, 2009). Portanto, esta rota de entrada de resíduos farmacêuticos domésticos no meio-ambiente só pode ser controlada com adoção de medidas de gestão de consumo, como a prescrição e o uso racional de medicamentos (GLASSMEYER *et al.*, 2009).

Neste contexto, os ARVs estão entre os contaminantes emergentes que devem ser considerados para avaliação de risco ecológico. A liberação ambiental de ARVs é uma preocupação considerável devido a potenciais alterações do ecossistema e o desenvolvimento de resistências virais. Na primeira pesquisa relatada sobre as águas superficiais da África do Sul para a quantificação de ARVs, um estudo de 2015 detectou concentrações quantificáveis de zalcitabina, tenofovir, lamivudina, didanosina, estavudina, zidovudina, nevirapina e lopinavir em Pretória, e zalcitabina, tenofovir, didanosina e zidovudina, em Bloemfontein (WALTERS, 2017).

Dessa forma, uma revisão sistemática sobre a disposição dos ARV na população idosa vivendo com HIV e fazendo uso da TARV tem como objetivo elucidar a necessidade de ajustes posológicos nesta população (com conseqüente redução de efeitos adversos associados e melhoria da qualidade de vida) e, portanto, tendo um impacto no campo da saúde pública. Eventualmente, este estudo também poderá ter um impacto no domínio ambiental.

2.8. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Com o advento da TARV, a população infectada com HIV teve a sua expectativa de vida ampliada, passando a envelhecer com a infecção. Por conta deste fator e do aumento de novas infecções na população com 50 anos ou mais, surgiram preocupações em torno da questão dos efeitos do envelhecimento associados à infecção pelo HIV. Uma vez que, as alterações fisiológicas relacionadas com o envelhecimento podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica nestes indivíduos, colocando assim as pessoas idosas vivendo com HIV em risco de prescrição inadequada (BACK; MARZOLINI, 2020).

Somados a estes fatores, observa-se uma escassez de estudos na literatura acerca do tema, uma vez que os idosos são frequentemente excluídos de ensaios clínicos, como também a presença de resultados conflitantes dos estudos existentes. Dessa forma, existe uma carência de evidências sobre os efeitos do envelhecimento na farmacocinética dos medicamentos antirretrovirais (SCHOEN; ERLANDSON; ANDERSON, 2013), havendo necessidade de mais dados farmacocinéticos dos ARV utilizados na clínica nas PVHIV, especialmente aqueles com comorbidades (frequentemente associadas à polifarmácia) ou fragilidade (BACK; MARZOLINI, 2020).

Neste contexto, pode-se dizer que o desenvolvimento do presente estudo busca fornecer dados que permitam um melhor entendimento da farmacocinética dos ARV na população idosa vivendo com HIV. Com isto, este estudo poderá auxiliar na tomada de

decisão a respeito da operacionalização de regimes de terapia antirretroviral específica para a população idosa vivendo com HIV, já que, não existem muitas evidências de alta qualidade para guiar a prescrição de TARV e muitas incertezas ainda existem no uso desta terapia nessa população.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da idade cronológica na farmacocinética dos ARV darunavir, dolutegravir, bictegravir, tenofovir alafenamida, rilpiririna, raltegravir, maraviroc, etravirina e doravirina em pessoas vivendo com HIV com 50 anos ou mais.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão sistemática acerca de diferenças na farmacocinética dos antirretrovirais com o envelhecimento;
- Comparar os parâmetros farmacocinéticos dos ARV em adultos idosos (acima de 50 anos) com os dados farmacocinéticos dos mesmos ARV em adultos jovens (de 18 a 49 anos);
- Indicar a necessidade de ajuste de dose/posologia para cada um dos ARV estudados.

4. ARTIGO

A metodologia, resultados, discussão e conclusão da presente dissertação serão apresentados no Artigo “**Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older individuals living with HIV: a systematic review**”.

Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older individuals living with HIV: a systematic review.

Thainá Toledo¹, Thales Castro², Vanessa Gama², Valdilea G. Veloso², Beatriz Grinsztejn², Sandra Wagner², Thiago S. Torres² & Rita Estrela^{1,2,3}*

¹Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

*Corresponding author: Rita Estrela (ritaestrelamarins@yahoo.com.br)

4.1. ABSTRACT

Background. The life expectancy of people living with HIV (PLWH) has significantly improved in recent decades, mostly due to antiretroviral therapy (ART). Aging can affect the pharmacokinetics of drugs and, as a consequence, increase the risk of drug interactions and side effects that may impact treatment. Our objective was to evaluate studies that investigate the effect of aging on the pharmacokinetics of antiretroviral drugs (ARV) approved by the Food and Drug Administration (FDA) since 2005. **Methods.** We conducted a systematic review searching the BVS, EMBASE and PUBMED databases until November 2021. Only studies available in English, Spanish and Portuguese investigating the pharmacokinetics of antiretrovirals approved by the US FDA since 2005 were selected. Peer-reviewed publications were included if they met all criteria: adults (≥ 18 years) living with or HIV negative; report any pharmacokinetic parameter or plasma concentration of at least one of the following ARVs: TAF; DOR, RIL, ETR, DRV, TPV, FTV; DTG, RAL, BIC, EVG, MVC, IBA and COBI were included. Pharmacokinetics parameters were reported stratified per age group: young adults (aged 18 to 49 years) or older (age ≥ 50 years) and all studies were evaluated for quality. **Results.** Of 89 studies included, only 20 performed pharmacokinetic evaluation in individuals aging ≥ 50 years. Most of the articles were phase 1 randomized clinical trials with HIV-negative participants and non-compartmental pharmacokinetic analysis with AUC and Cmax results. Four age-stratified studies between young (18 to 49 years) and older (≥ 50 years) were obtained that evaluated ETR, DRV, DTG and RAL. We identified conflicting results for age influence on ETR pharmacokinetics. DVR and DTG plasma levels increase with aging. In contrast, no influence of age on RAL exposure was observed. Conflicting results were found in the inter-study assessment of the influence of age on the pharmacokinetics of the other ARVs (TAF, DOR, RIL, MVC and BIC). **Conclusion.** Our review shows conflicting results in assessing the influence of age on ARV pharmacokinetics. As the evidence available for a potential effect of age on the pharmacokinetics of ARVs is limited, more studies needs to be done.

Keywords: HIV, aging, pharmacokinetics, antiretroviral

4.2. INTRODUCTION

The introduction of antiretroviral therapy (ART) in 1996 increased survival of people living with HIV (PLWH) and promoted a better quality of life for these individuals (1). Until 2021, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved 33 antiretrovirals from six different classes (2). Due to the success of ART, HIV infection is now considered a manageable chronic condition, contributing to the aging of this population (3). Recent studies demonstrated that PLWH life expectancy on ART has improved significantly in the last decade, approaching that of the general population (4–8). Thus, possible interactions between HIV and aging among PLWH raise concerns (9,10).

As the population of PLWH ages, co-morbidities resulting from natural aging, effects of chronic inflammation, and long-term use of ART are also expected to increase (11). Herewith, older PLWH experience high rates of comorbidities such as cardiovascular diseases, liver fibrosis, malignancies, and metabolic disorders compared to their age peers not living with HIV, as well as increased risk and early onset of geriatric syndromes, such as frailty (12). Frailty has shown to be associated to increased risk of negative health outcomes, including falls, reduced mobility and independence, accompanied by increased hospitalizations and deaths (13–16). Per consequence, multimorbidity (presence of two or more chronic conditions) and polypharmacy (use of four or more drugs) are very common among this population (17).

Aging can affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of medications, and as consequence, increase risk of inappropriate prescribing and possible unfavorable geriatric outcomes among older (≥ 50 years) PLWH (18). This may be explained by aging-related physiological, anatomical and biological changes, such as decreased kidney and liver function, lean body mass, total body water, albumin and gastric blood flow, impacting in drug absorption, bioavailability, distribution and clearance (17,19). These changes increase susceptibility of older PWH to toxicity and drug-related interactions and, therefore, caution should be taken when selecting antiretrovirals doses (20). However, few pharmacokinetic studies have been conducted with the aim of evaluating whether physiological changes related to aging can affect the pharmacokinetics of antiretroviral drugs (3,21,22).

In this context, this study aims to assess whether the pharmacokinetics of antiretroviral drugs approved by the US Food and Drug Administration (FDA) since 2005 change with increasing age of people living with HIV.

4.3 METHODS

Protocol and Registration

This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (23) and was registered with the International Database of Systematic Reviews in Health and Social Care (PROSPERO) (registration number: CRD42021236432).

Eligibility Criteria

Peer-reviewed publications were included if they met all criteria: (i) adults (≥ 18 years-old) living with HIV or HIV negative; (ii) reporting any one pharmacokinetic parameter or plasma concentration of at least one antiretroviral approved by the US FDA since 2005: tenofovir alafenamide (Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: NRTIs); doravirine, rilpivirine and etravirine (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: NNRTIs); darunavir, tipranavir and fostemsavir (Protease Inhibitors: PIs); dolutegravir, raltegravir, bictegravir, and elvitegravir (Integrase inhibitors: INs); maraviroc (Entry inhibitors); ibalizumab-uiyk (Post-attachment inhibitor); cobicistat (Booster drug); (iii) pharmacokinetics parameters are reported stratified per age group: young adults (aged 18 to 49 years) or older (age ≥ 50 or ≥ 60 years, according to each reference); (iv) manuscripts published in English, Portuguese and Spanish. No date restrictions were imposed. Exclusion criteria included: (i) unpublished meta-analyses, reviews, letters, correspondence materials, book chapters, meetings and abstract posters; (ii) pre-clinical data (*in vitro* or animal testing); (iii) studies reporting data on pregnant and lactating women only.

Information on young adults was included to identify differences between ARV pharmacokinetics in young adults versus the older. In this review, individuals aged 50 years or older were considered older. This decision was based on studies with PLHIV that showed that individuals over 50 years of age have characteristics of an older people, such as the earlier and more frequent onset of comorbidities and cardiovascular risk factors. (20,24,25).

Information Sources and Search Strategies

A comprehensive search of the literature was conducted at: (1) PubMed using MedLine database; (2) Embase using OVID and (3) BVS using LILACS databases. The

literature search was performed in 02-February-2021 and updated in 11-November 2021, and the search strategy is provided as supplementary material.

Selection Process and Data Collection Process

All references were exported into Zotero version 5.096.3 to remove duplicates and manage references. The selection process of the relevant literature was conducted by two researchers (TNC and VGO) independently. Discrepancies were resolved by another researcher (REE or TST). For all eligible studies, data were collected by three investigators (TPT, TNC and VGO) using a pre-discussed structured form created on Excel (Microsoft).

Data Items

We collected data on study characteristics, patient characteristics, and outcomes: comedications, other ARV used, pharmacokinetic analysis, study design, feeding status (fed or fasted), analytical method and population age, study population, population country, dose, area under the curve (AUC), peak drug concentration (C_{max}), half-life (t_{1/2}), time to reach C_{max} (T_{max}), volume of distribution (V_d) and clearance (CL). Data were extracted for each antiretroviral of interest. Since the studies were carried out with different doses, to harmonize the data, the pharmacokinetic parameters were adjusted by the indicated or most usual dose on the label.

Study Risk of Bias Assessment

Quality was assessed by two researchers (REE and TST) by noting the presence or absence of essential components required for adequate interpretation of results of a PK study (26). The following components were checked: total sample size, inclusion of both young and older adults groups, HIV confirmation test or current antiretroviral treatment, proportion of participants with CD4⁺ < 200 cells/μL or CD4% < 12, report of PK-altering morbidities (gastrointestinal, hepatic or renal), assessment of interacting co-medication, sampling time, report of directly observed therapy (DOT), number of plasma samples drawn per participant, description of specimen handling, use of validated analytical methods, method of AUC calculation, presence of AUC and C_{max} parameters and number of participants who were lost to follow-up or died during the study period. Grading of the studies was performed based on the risk of bias: 1–6 points, high risk of bias; 7–9 points, medium risk of bias; 10–12 points, low risk of bias.

Due to the heterogeneity of study settings, treatment, PK sampling strategy, DDI

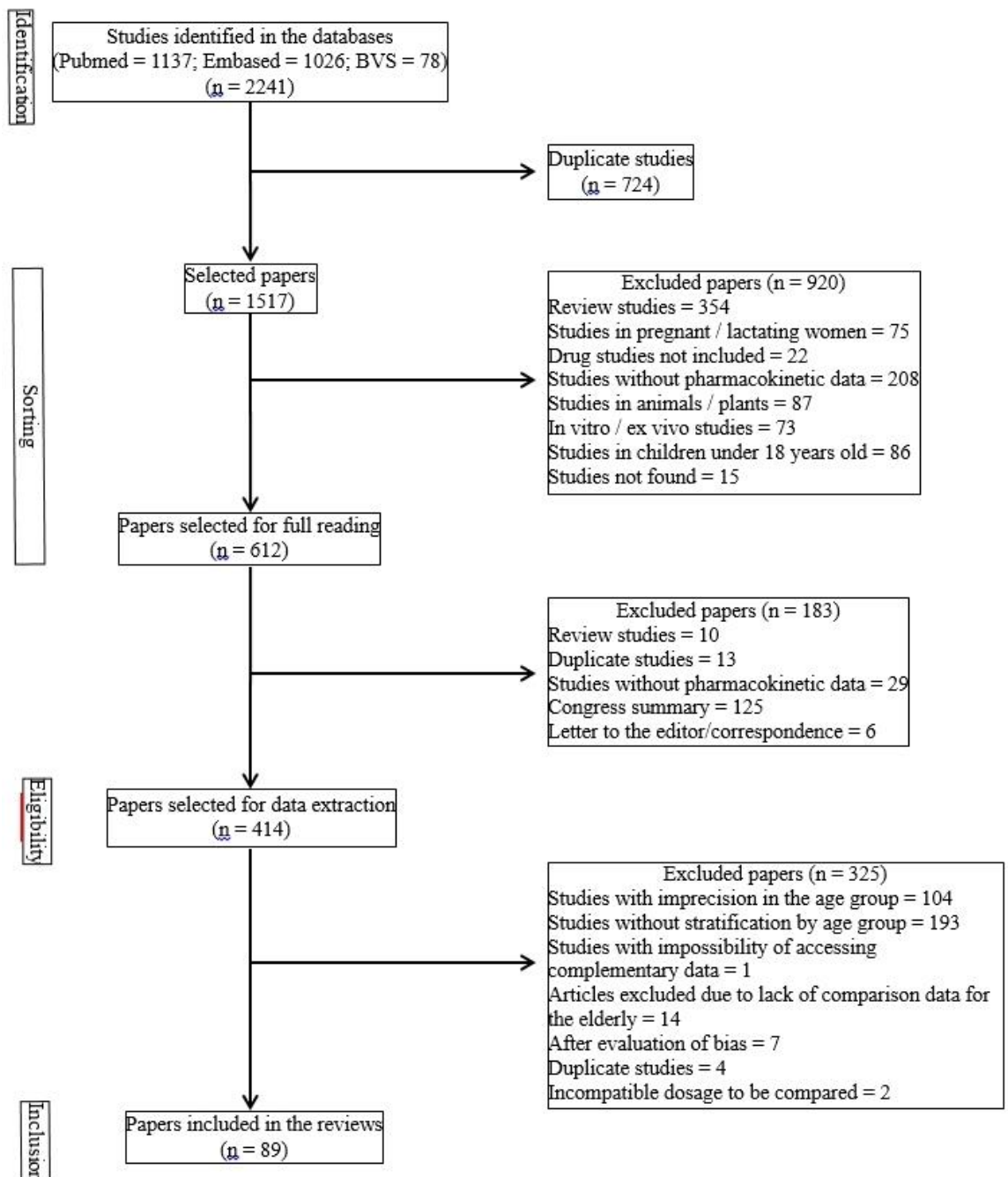
management, and outcomes, we performed narrative data syntheses. For those studies that only presented data for the elderly or young, an inter-study analysis was performed by comparing pharmacokinetic data from different studies. In addition to a narrative synthesis of the results, the main results per study and the effect of age on AUC and/or Cmax and additional PK parameters, if available, were displayed in a table.

4.4. RESULTS

In total, 2241 studies met the inclusion criteria (Pubmed = 1137; Embased = 1026; BVS = 78) (Figure 1). In total, 2241 studies were selected for analysis of titles and abstracts (Figure 1). After excluding 1644 abstracts that did not meet the eligibility criteria, a total of 597 full-text papers were submitted for review. The majority of these (n = 508) were excluded based on eligibility criteria. 89 fulfilled the prespecified inclusion criteria and were included in our analysis.

Of 89 studies, 20 evaluated pharmacokinetics in participants aging ≥ 50 years for dolutegravir, etravirine, bictegravir, doravirina, raltegravir, tenofovir alafenamide, rilpivirine, darunavir and maraviroc. Despite the high number of selected studies, only four articles compared the PK between young (18-49 years) and older (age ≥ 50 years). Thus, only the ARVs etravirine (ETR), darunavir (DRV), dolutegravir (DTG) and raltegravir (RAL) have results comparing their pharmacokinetic for both groups in the same article.

Most of the studies analyzed were randomized phase 1 clinical trials with HIV-negative participants. Studies in older participants (≥ 50 years) were not obtained for fostemsavir, ibalizumab, tipranavir, cobicistat and elvitegravir. Thus, these antiretrovirals were excluded from the review due to the impossibility of comparing young and older people. The quality assessment for all selected studies is summarized in the supplementary tables (S1-S9). Most studies presented noncompartmental pharmacokinetic analysis with medium risk of bias (low risk: 25,9%, medium risk: 46,4% and high risk: 27,7%).

Figure 1: Systematic review data stratification flowchart.

Integrase inhibitors

Integrase inhibitors (INIs) is the most recent class of antiretroviral drugs approved for HIV treatment, which acts by inhibiting the function of the enzyme responsible for the incorporation of viral DNA into the host genome (27). The first clinically available INI was raltegravir, approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2007, followed by elvitegravir (EVG) in 2012, DTG in 2013, and bictegravir (BIC) in 2018 (28).

Raltegravir (RAL) is also extensively metabolized by glucuronidation, and its dosage is 400 mg twice daily. We analyzed 20 studies (Table 3) from nine countries (USA, Germany, Belgium, Spain, France, Brazil, United Kingdom, Singapore, Italy), in which most of them used the usual dose. All studies reported using validated analytical methods, 14 used non compartmental PK analysis, two TDM and two mixed-effects model, while two provided no information on PK method. Sixteen studies were performed in MD regimen and two in SD regimen. Three studies worked with fed participants, five with fasted and 12 provided no information. Vera *et al.* (29), Cattaneo *et al.* (30) and Calza *et al.* (31) included individuals ≥ 60 years. Calza *et al.* (31) compared PLWH aging ≤ 40 years and ≥ 60 years, with no difference in C_{min} between older and young adults (106 ng/mL vs. 94 ng/mL, $p = 0.087$). For MD studies, only two performed PK evaluations among older participants. Vera *et al.* (29) evaluated PLWH under fasting. As RAL plasma concentrations increase with food, this study was compared only with Johnson *et al.*, who conducted a study among young HIV-negative individuals under fasting (32). AUC and C_{max} values (6240 ng*h/mL and 1732 ng/mL, respectively) among older PLWH (29) were comparable to young HIV-negative individuals: 6550 ng*h/mL and 1932 ng/mL (32). In contrast, C_{min} and CL may increase with age (63% and 39% higher, respectively). Cattaneo *et al.* (30) conducted a study among older (IQR:50-54 years) PLWH with no information on administration with food. However, AUC and C_{max} values for this study were higher (14314 ng/mL and 3922 ng/mL, respectively) (33) when compared to studies in young adults regardless food administration (between 3115-9910 ng*h/mL and 508-2966 ng/mL) (32,34-43).

Dolutegravir (DTG) is extensively metabolised via glucuronidation and is usually administered at a dose of 50 mg once daily (44,45). Although most of the studies included used the usual dose, we found studies using 10, 30 and 100 mg doses. Twenty studies (Table 1) from 9 countries (Japan, United King, South Africa, Switzerland, USA, Spain, Italy, Uganda, Japan) described dolutegravir PK parameters. Most used PK noncompartmental analysis, except Calcagno *et al.* (21) and Dooley *et al.* (46) (therapeutic drug monitoring [TDM] and mixed TDM with modeling, respectively); three authors did not inform the PK methodology. Seventeen studies were conducted among participants using once daily (QD) regimen, while three studies performed evaluation in single dose (SD) regimen and one evaluated in both regimen. Although DTG is not affected by the presence or absence of food (44), four studies conducted the study in fasted participants and four in fed one. Four

studies performed PK assessment in older participants, but only Calcagno *et al.* (21) compared PK between young (18-49 years) and older (≥ 50 years) PLWH. C_{max} and C_{min} were not different between young (3830 ng/mL and 838 ng/mL; $p=0.311$, respectively) and older (4230 ng/mL and 966 ng/mL; $p=0.056$, respectively). However, in an exploratory analysis comparing PLWH <50 years and >65 years, DTG concentrations were higher in PLWH >65 years vs. young adults (C_{max}: 5460 ng/mL vs 3830 ng/mL $p = 0.01$; C_{min} : 2002 ng/mL vs 889 ng/mL, $p = 0.001$, respectively) (21). Only Merli *et al.* (47) performed PK evaluation (C_{min}) among older individuals using SD regimen. Comparing with other studies using SD regimen among young adults (48–50), no difference was observed in the C_{min} parameter. The same was observed in the MD studies (47–51); no PK parameters seem to differ between the groups.

Bictegravir (BIC) is metabolized equally by citocromo P450 3A4 (CYP3A) and uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT1A1) and the recommended dosage is 50 mg once daily (52,53). We analyzed three studies from USA, Italy and Switzerland (Table 2), all evaluating BIC in the usual dose among PLWH. All studies used validated analytical methods, two of them non compartmental pK analysis (54,55) and Tempestilli *et al.* (56) provided no information about the method used. All studies were conducted in steady state; two with fasted participants and one did not provide this information. Stader *et al.* (54) and Tempestilli *et al.* (56) included PLWH aging ≥ 60 years. In Stader *et al.* (54), AUC and C_{max} (in noncompartmental analysis) were lower (80920 ng*h/mL and 5745 ng/mL, respectively), and t_{1/2} was higher (37.2h) among older compared to young adults (87538ng*h/mL, 6080ng/mL and 17.8h, respectively). The same effect was observed by Tempestilli *et al.* (56), AUC and C_{max} were lower in older (57463 ng*h/mL and 4260 ng/mL, respectively) than young adults (87538ng*h/mL, 6080ng/mL, respectively).

Nucleoside Reverse transcriptase inhibitors

For the nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) we only included tenofovir alafenamide (TAF) in this systematic review. Tenofovir alafenamide (TAF) is the most recent approved tenofovir (TFV) prodrug, having TFV plasma exposure lower than tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (57). Six studies were included (Table 4) from seven countries (USA, Spain, Italy, Australia, Canada, New Zealand and United Kingdom). All used validated analytical methods and all non compartmental PK analysis, except Massimo Tempestilli *et al.* (56). Three studies were developed using MD regimen (Mogalian *et al.*

(43); Custodio *et al.* (58); Tempestilli *et al.* (56)), two SD regimen (Agarwal *et al.*(59); Custodio *et al.*(60);) and one both regimen (Begley *et al.*). In two studies participants were in fed state, in one in fasted state, and two provided no information. Only Custodio *et al.* (60) and Tempestilli *et al.* (56) included individuals aging ≥ 60 years and only Tempestilli *et al.* (56) evaluated PLWH. Agarwal *et al.* (59) evaluated young adults (aged 23-42 years) and Custodio *et al.* (60) older adults (aged 53-74 years), with AUC levels apparently higher among older vs. younger (153 ng*h/mL vs. 266 ng*h/mL) (59,60) and C_{max} did not seem to increase with age (249.5 ng/mL vs 199 ng/mL) (59,60).

Non Nucleoside Reverse transcriptase inhibitors

Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are a class of antiretrovirals formed by a diverse group of compounds (with more than 50 families of molecules) that induce allosteric changes in HIV-1 reverse transcriptase, making the enzyme unable to convert viral RNA into DNA (61,62). NNRTIs described in this review included etravirine (ETR), rilpivirine (RIL) and doravirine (DOR).

Etravirine (ETR) was the first second-generation NNRTI approved for HIV-1 treatment in ART-experienced adults (58). It was approved under dosage of 200 mg twice daily and only one study used unusual dosage (400 mg QD) (63). Ten studies (Table 5) were conducted in seven countries (USA, Spain, Italy, Neetherlands, Puerto Rico, Canada, Belgium; six with HIV negative individuals and 4 with PLWH. All studies included used validated analytical methods, except Di Perri *et al.* (59) (no information). Six studies used non-compartmental pK analysis, one compartmental model and three did not provided information. All studies were conducted under twice daily (BID) regimen, except Di Perri *et al.* (59), which used QD regimen. Participants were fed in eight studies; no fed condition was provided for other two studies. Only Kakuda *et al.* (60) and Di Pierri *et al.* (59) stratified PLWH by age groups, with conflict results. Kakuda *et al.* verified higher AUC and C₀ among individuals >65 years (7484 ng*h/mL [p = 0.029] and 541 ng/mL [p=0.023], respectively) compared to those aged 18-30 years (3476 ng/mL and 212 ng/mL, respectively) and 50-65 years (4366 ng/mL and 291 ng/mL, respectively) (60). Conversely, Di Pierri *et al.* (59) verified no difference for AUC and C₀ values across age groups (18-30 years: 12607 ng*h/mL and 338 ng/mL, respectively; 31-45 years: 11616 ng*h/mL and 308 ng/mL, respectively; 55-65 years: 12302 ng*h/mL and 343 ng/mL, respectively) (59).

Rilpivirine (RIL) is a second-generation NNRTI recommended for use at 25 mg once daily (64). Among 10 included studies (Table 6) from six countries (USA, Uganda, Italy, Spain, South Africa and United Kingdom), only one evaluated RIL at an unusual dose. All studies reported the use of validated analytical methods and non-compartmental PK analysis, except Merli *et al.* (47). Seven out of 10 studies were conducted using MD regimen, two using SD regimen and one included both regimen (SD and MD). In four studies participants were fed, two used both fasting and fed participants, and four provided no information. Calcagno *et al.* (65) and Merli *et al.* (47) evaluated PK among HIV-HCV and/or HBV co-infected participants with related cirrhosis. Except for these and Lomorde *et al.* (66), all other studies included only HIV negative individuals. In studies using MD regimen, only Merli *et al.* (47) evaluated PK among older individuals (median age 53 years; interquartile range [IQR]: 53-55 years); C_{min} for older participants was 137 ng/mL at week 2 and 144 ng/mL at week 4 (47) and C_{min} ranged between 3.4 and 122 ng/mL among young individuals in other studies (43,58,65–69).

Doravirin (DOR) is the most recently FDA approved NNRTI, which has demonstrated *in vitro* activity against several HIV-1 stains with mutations associated with NNRTI use (70). Its dosage is 100 mg once daily, however we analyzed 3 studies (Table 7) from 2 countries (USA and Belgium) in which several unusual doses were used. Only one study provided no information about analytical method validation (71) and all used noncompartmental pK analysis (71–73). Anderson *et al.* (73) used different dosing regimen (SD and MD) and different fed state (fasting and fed). Behm *et al.* and Ankrom *et al.* provided PK parameters among participants not in steady state and under fasting (71,72). All studies were conducted among HIV negative individuals and no coadministration of other ARV. Anderson *et al.* (73), Behm *et al.* (72) and Ankrom *et al.* (71) present similar study designs (SD regimen) stratifying age into: 20-49 years, 51-69 years, 65-80 years, respectively. For older, AUC, C_{max}, T_{max}, C_{min} and t_{1/2} parameters ranged from 13,845-19,201 n*h/mL, 630-999 ng/mL, 1.5-3h, 205-291 ng/mL and 13.9-16.7h, respectively (71,72). For young adults, these parameters ranged between 11,976-20,433 ng*h/mL, 542-1100 ng/mL, 1.0-5h, 196-358 ng/mL and 11.6-15.6h, respectively (73). A large variability was observed for these PK parameters of DOR, although no clear difference with aging was observed. However, Behm *et al.* (72) observed an apparent difference between young and old cisgender women and men for AUC (17,277 ng*h/mL vs. 13,845 ng*h/mL) and C_{max} (630 ng/mL vs. 999 ng/mL), respectively, with women tending to have greater exposure to DOR (72).

Protease inhibitors

Darunavir (DRV) was the only protease inhibitor selected for our review. It is generally used in dosages of 600 mg twice daily or 800 mg once daily. Among 24 studies included (Table 8) from 11 countries (Spain, South Africa, Switzerland, Italy, USA, Belgium, Singapore, France, Canada, Puerto Rico, Germany), eight evaluated DRV at unusual doses, nine in BID regimen, 12 in QD regimen, one in both dosing regimen and one in SD. Two studies compared young and older PLWH (31,74). Kakuda *et al.* (74) observed no difference in univariate analysis for AUC and C_0 parameters according to age strata (>65 years: 58309 ng*h/mL and 3317 ng/mL, respectively; 18-30 years: 64337 ng*h/mL and 3957 ng/mL, respectively; 50-65 years: 63978 ng*h/mL and 3916 ng/mL, respectively). In multivariate analysis adjusted by race, age, sex, weight, use of TDF and use of ETR older age increased the odds of higher AUC and C_0 ($p = 0.005$ and <0.001 , respectively). In addition, female sex was also related to higher AUC and C_0 values in multivariate analysis ($p = 0.011$ and <0.002 , respectively) (74). Calza *et al.* (31) verified higher C_{min} ($p = 0.004$) among older (≥ 60 years; 2209 ng/mL [unadjusted value]) compared to young adults (< 40 years; 1876 ng/mL [unadjusted value]). Moreover, C_{min} remained significantly higher among older vs. young even when stratified by gender ($p=0.001$) (31). Studies using BID regimen included only young people, except Kakuda *et al.* (74). Only two studies were conducted using SD regimen: Kakuda *et al.* (75) among HIV-negative young adults (median 23 years) and Cojutti *et al.* (76) among older PLWH (median 63 years). C_{max} tended to be higher among older (9476.2 ng/mL, [IQR: 7220.5–14835.4]) (63) compared to young adults, both in fasting and fed state, with highest C_{max} equal to 7790 ng/mL [IQR: 4040-13400] (76), although DRV administered with food increases bioavailability (77).

CCR5 inhibitors

Maraviroc (MVC) is a competitive, specific and slowly reversible CCR5 co-receptor antagonist and its recommended dose is 300 mg twice daily (78,79). Nine studies from five countries (Germany, USA, Australia, Serra Leoa, Italy) (Table 9) were included; all reported validated analytical methods, except Dufty *et al.* (80). Six studies used non-compartmental pK analysis, one a two-compartmental model and two provided no information. Furthermore, five studies were conducted using BID regimen, two QD, one SD regimen, and one both SD and BID regimen. Two studies evaluated participants in fed

condition, two fasted, and five studies provided no information. Vourvahis *et al.* (81) evaluated pharmacokinetics (AUC, C_{max}, T_{max}, C_{min}, T_{1/2} and CL) using BID regimen in older individuals (> 60 years). This study is comparable only to the study by Abel *et al.* (82), which evaluated MVC + SQV/r in young adults. Since, in the elderly study, there is co-administration with the protease inhibitor SQV and this class (except TPV) is known to increase maraviroc concentrations. No difference was observed for AUC and C_{max} (older: 10,682 ng*h/mL and 1902 ng/mL, respectively; young: 10,068 ng*h/mL and 1596 ng/mL, respectively) (78).

4.5. DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first review evaluating pharmacokinetics of ARV drugs according to age using a systematic approach. From age-stratified studies, differences in plasma exposure between young and elderly adults were found only for DTG and DRV.

In the age-stratified study evaluating DTG (21), differences between young and older adults were observed in relation to C_{max} and C_{min}. Other studies had previously observed that DTG has lower elimination rate among individuals >65 years (51,83), which may impact C_{max} and C_{min}. An increase in C_{max} was also observed by Elliot *et al.* (84) when individuals >60 years were compared with historical data of individuals <50 years. However, this is in disagreement with findings from a PK population study conducted by Zhang *et al.* (83), in which C_{max} was 10% lower in older individuals due to clearance increase. In the inter-study evaluation for both SD and MD regimen, PK parameters for young and older individuals were similar. Thus, the influence of age on DTG pharmacokinetics is still controversial (85).

Darunavir PK parameters such as AUC, C₀ (61) and C_{min} (40) were significantly higher among older individuals compared to young ones. Although Kakuda *et al.* (61) found differences between age strata for ASC and C₀, although clinically irrelevant. C_{min} was higher among older PLWH using lopinavir (86) (protease inhibitor) compared to young (7973 ng/mL vs. 2700 ng/mL; p = 0.041), and older age was negatively associated with lopinavir clearance, indicating that older individuals had higher lopinavir plasma levels as a consequence of the likely decrease in its clearance (31). The same rationale could be extrapolated for DRV and, based on these findings, we emphasize that TDM should be considered to monitor plasma concentrations of DRV and other ritonavir-boosted protease

inhibitors among older individuals. In the inter-study evaluation, C_{max} seems to be increased among older individuals (76) when compared to young (75) in studies using SD dosage. We hypothesize this occurred due to clearance (CL) reduction among older individuals (4.98 L/h), since, according to Daskapan *et al.* (87), darunavir 600mg BID CL is ~9.47L/h. However, it is important to highlight that older participants were infected by SARS-CoV-2, which could have contributed C_{max} modification (76). Due to the conflicting results observed, it is not possible to identify a clear influence of age on the DRV PK.

For RAL, no significant difference on C_{min} was observed between young and older adults in the age-stratified study (31), which could be expected since there is no difference in RAL clearance between young and old adults (29). AUC and C_{max} were comparable between the older (29) and young adults (32), as noted by Calcagno *et al.* (85). However, C_{min} and CL seem to be increased among older adults (31), contrary to what was observed by Vera *et al.* (38) where, there was no influence of age on these parameters. Conversely, Cattaneo *et al.* (30) found increased AUC and C_{max} on older individuals, which may have occurred due to lower clearance (26L/h) in these individuals compared to other studies (30,32,37,43,91–98). Since study participants have transplanted livers, this may have influenced these individuals to have reduced clearance in relation to those not transplanted (30).

For ETR, discordant PK results were found for studies stratifying per age. Kakuda *et al.* (74) found high AUC and C_0 values for older individuals, while Di Perri *et al.* (63) did not observe any correlation between AUC and C_0 with age. This discrepancy may have occurred due to the difference in age stratification between these studies; Kakuda *et al.* (74) considered 65 years as the cut-off for the oldest age strata while Di Perri *et al.* (60) included 55-65 years individuals. Overall, no clear effect of age on ETR concentrations may be related to the lack of data among older individuals (85). In addition, even though they found a significant difference between young and older, Kakuda *et al.* (74) argue that there is no clinically relevant effect of age on ETR PK.

In addition to the ARVs previously mentioned, other studies also compared TAF, DOR, RIL, MVC and BIC pharmacokinetics between young and older adults. However, only inter-study assessment was possible for these ARV.

Exposure to TFV seems to be greater after TAF administration to older individuals on SD regimen (60). This may be related to the fasted state during drug administration for

young adults (59), while older individuals were fed (60). Food has an influence on the absorption of TAF, since its bioavailability increases by approximately 65% when administered in the fed state, which may influence the AUC and C_{max} results (57,58). In our review, C_{max} in the older did not follow the increase in AUC with meal, being even lower than in young adults. This fact may indicate age-related effect on C_{max}. Of note, it was not possible to assess whether this effect is maintained at steady state. The only included study using this dosing schedule reports a case study of a 64-year-old woman who underwent gastrectomy (56). Despite the lack of specific PK data in older participants, TAF appears to have an adequate safety profile in this population (85).

DOR pharmacokinetic parameters have great variability; however we did not identify differences between young and older adults (71–73). These findings are in agreement with the analysis performed by Behm et al. (68), who, when comparing their results obtained in elderly participants with historical data in young adults, also did not observe an effect of age on the pharmacokinetics of doravirine. Thus, aging does not seem to impact DOR exposure (85). Differences between men and women for AUC and C_{max} appear to be more important than age (72). Similarly, no important differences were observed for MVC between young (82) and older adults (AUC and C_{max}) (81).

In general, we observed no significant effect of age on RIL exposure (85). RIL C_{min} seems to be higher among older (47) compared to young adults (43,58,65,66,69). However, the study evaluating older participants was conducted among those with cirrhosis and using simeprevir (47) which is responsible for increasing the trough concentrations of RIL by 25% (66). Furthermore, co-administration of rilpivirine with food increases plasma exposure (99). Despite this, no information on how rilpivirine was administered (fed or fasted state) was provided.

Stader et al. (54) showed lower exposure (C_{max} and AUC) to BIC among older individuals, while t_{1/2} was higher compared to the study in young people. These results are contradictory, since the longer the half-life, the slower the elimination of BIC and, consequently, the greater the exposure to this ARV should be. However, even with the high half-life observed in the older, Stader et al. (54) observed an unchanged exposure in the older compared with the young, which confirms the clinical data mentioned on the Biktarvy label (100). For Tempestilli et al. (56) a reduction in C_{max} and AUC was also observed in the older. However, this is a case study in a patient who uses BIC and pan-toprazole con-

comitantly. Since antacids reduce BIC bioavailability when co-administered with BIC, there is a high probability that the observed effect on AUC and C_{max} for this individual occurred by co-administration with pantoprazole (101,102). In addition, according to Calcagno et al. age does not seem to influence exposure to BIC (85).

It is important to point out that, in addition to having very few PK studies with extracting different age groups, there was also a small number of PK studies performed in individuals >50 years. In addition, many studies used doses and dosage regimen not recommended for clinical use. Furthermore, most of the articles that compare young and older adults found conflicting results and often consider the difference clinically irrelevant. However, it is important to note that most of these studies were not designed to detect variations in antiretroviral exposure that could impact clinical efficacy, since the population sample is usually very small, with reduced power. Thus, several factors end up contributing to the disagreement in the results found.

This study has limitations. We included studies conducted among HIV-negative individuals, and it is not known whether the PK conclusions obtained for this group can be extrapolated to PLHIV. In addition, the definition of older as having age ≥ 50 years may have biased the comparisons between young and older adults. Given that, caution should be taken for comparisons. Finally, individuals with comorbidities such as cirrhosis, renal failure, and case studies may have different pharmacokinetic data, jeopardizing further comparisons.

4.6. CONCLUSION

In conclusion, DTG and DRV exposure increase with age, but did not differ for RAL and inconclusive results were found for ETR. In the inter-study evaluations, discordant results were obtained, not precluding conclusions about the influence of age on the pharmacokinetics of these ARV. More studies are needed to investigate the influence of age on the pharmacokinetics of ARV, especially those that are most extensively used for ART naïve individuals. Given that, the available evidence for a potential effect of age on ARV pharmacokinetics is limited by study designs and small sample sizes. While it is not possible to drive conclusions, care should be taken in relation to the drug interactions and adverse events when choosing ARVs for the geriatric population.

Table 1 - RAL data extraction table.

Country [ref]	Study population	Study design	N	Other ARV used	Comedications	Control or subpopulations	Age (age group) [years]	Drug dose ^a	Study state	Administered or fed	Analytical method (validation)	pK type	AUC (ng* h/mL)	Cmax (ng/mL)	Cmin or Cthrough (ng/mL)	MR or SD	Normalized AUC (ng*h/mL)	Normalized Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Normalized Cmin or Cthrough (ng/mL)	Other PK data
USA (Johnson; 2013)	HIV-negative man and women	Single arm, PK Study	20	NA	NA	Male	28 ^c (25.8 - 37.5) ^e	400 mg BID	Yes	Fasted	LC/MS/MS (validated)	Noncompartmental	7260	2228	47.2	MD BI D	7260	2228	3.0	47.2	4 hour plasma C (ng/mL): 1452 T ½: 4.1 Cl: 57.9 Vd: 465
			20			Female	39 ^e (33.3-47.8) ^e						5920	1679	43.3		5920	1679	2.5	43.3	5 hour plasma C (ng/mL): 820 T ½: 7.1 Cl: 56.6 Vd: 807
			40			All	34.5 ^c (26.8 - 45.3) ^e						6550	1932	45.2		6550	1932	3.0	45.2	5 hour plasma C (ng/mL): 820 T ½: 5.5h Cl: 57.9L/h Vd: 540L
USA (Mogalian; 2018)	HIV negative man and women BMI: 19–30 kg/m ²	Phase 1, randomized, open-label, multiple-dose, crossover study	30	FTC/TDF 200/300 mg QD	SOF/VEL	Without SOF/VEL	33 ^b (21–45)	400 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	6360	1850	949	MD BI D	6360	1850	NA	949	NA
						With SOF/VEL							6260	1760	888		6260	1760	NA	888	NA
France Brazil (Taburet;	HIV positive man and women	Open-label, randomized, 2-arm study	21	TDF/3TC 300/300 mg QD	RIF 10 mg/kg isoniazid	Arm 1 - With RIF	37 ^c (32–44) ^e	400 mg BID	Yes	Fed	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	9278	2929	138	MD BI D	9278	2929	4	138	C0: 165 ng/mL
					NA	Arm 1 - Without RIF							9910	2966	199		9910	2966	2	199	C0: 368 ng/mL

2015)			16	RIF 10 mg/kg isoniazid	Arm 1 - With RIF	40 ^e (36–44) ^e	800 mg BID					13438	3170	229		6719	1585	1.8	114.5	C0: 145.5 ng/mL	
				NA	Arm 2 - Without RIF		400 mg BID					17291	4878	204		8645.5	2439	1.7	102	C0: 177.5 ng/mL	
				NA	Arm 2 - Without RIF		400 mg BID					12525	3909	151		12525	3909	1.5	151	C0: 284 ng/mL	
UK (Vera; 2015)	HIV positive man and women	Prospective PK study	19	TDF/FTC 245/200 mg QD	NA	Cases	66 ^b (≥ 60)	400 mg BID	Yes	Fasted	LC-MS/MS (validated)	Non-linear mixed effects modelling	6240	1732	73.7	MD BID	6240	1732	2.8	73.7	Cl: 80.6L/h Vd: 313L
USA (Weiner; 2014)	HIV negative man and women	Open-label, single-centre, fixed-sequence, three-period PK study	16	NA	NA	Period 1	30 ^e (25–39) ^e	400 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	5320	1590	57	MD BID	5320	1590	2	57	NA
					Rifapentine 900 mg OW	Period 2							9070	3000	50		9070	3000	2	50	NA
					Rifapentine 600 mg OW	Period 3							5040	1620	33		5040	1620	2	33	NA
USA (Wenning; 2008)	HIV negative nonsmoking man	Open-label, three-period, single-center study	10	NA	NA	Without TDF	31.4 ^b (18–43)	400 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	NA	4573	1275	63	MD BID	4573	1275	1.5	63	NA
				TDF 300 mg QD		With TDF							6821	2093	65		6821	2093	3.0	65	NA
USA (Anderson; 2008)	HIV negative man and women	Phase I, open-label, three-period, fixed-sequence, single center study	19	NA	NA	NA	29.8 ^b (19–45)	400 mg BID	Yes	fed	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	3115	773	96	MD BID	3115	773	1.5 (0–12)	96	NA
				ETR 200 mg BID									2791	684	63		2791	684	3.0 (0–12)	63	NA
Italy (Calcagno; 2014)	HIV/HCV positive men	Case report	1	ATV	NA	RAL	46	400 mg BID	Yes	NA	HPLC-PDA (validated)	Noncompartmental	3210	508	182	MD BID	3210	508	NA	182	NA
				voriconazole	RAL + voriconazole	8168							813	255	8168		813	NA	255	NA	
Italy (Calza; 2017)	HIV positive man and women	Observational, open-label study	23	TDF/FTC 300/200mg	NA	Overall Younger	32.8 ^b (≤ 40)	400 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	TDM	NA	NA	94	MD BID	NA	NA	NA	94	NA
			19			Overall Older	62.9 ^b (≥ 60)						NA	NA	106		NA	NA	NA	106	NA
			23			Younger	32.8 ^b (≤ 40)						NA	NA	99		NA	NA	NA	99	NA

Singapore (Lingzhi Wang; 2011)	HIV negative man smoking < 10 cigarettes/day	PK study	6	NA	NA	NA	33.5 ^c (31-36)	400 mg	No	Fasted	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	AUC ₀₋₁₂ : 4789 AUC _{0-inf} : 5830	998	NA	SD	AUC ₀₋₁₂ : 4789 AUC _{0-inf} : 5830	998	NA	NA	T _{1/2} : 7.8h CI: 30.1L/h Vd: 272L
USA (Feng; 2018)	HIV negative man and women	Open-label, three-period, fixed-sequence study	10	NA	EBR	RAL + EBR	29 ^b (20-47)	400 mg	No	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	5450 (3180-9350)	1670 (839-3340)	42.4 (31.2-57.5)	SD	5450 (3180-9350)	1670 (839-3340)	1.76 (0.51-5.00)	42.4 (31.2-57.5)	T _{1/2} : 9.23h (53.66) ^d
					NA	RAL							5350 (3050-9400)	1530 (806-2900)	42.7 (30.4-60.1)		5350 (3050-9400)	1530 (806-2900)	2.50 (0.50-5.00)	42.7 (30.4-60.1)	T _{1/2} : 8.56h

^aDose adjusted to 400mg, if necessary; ^bMean Age; ^cMedian Age; ^d(% CV); ^eInterquartile range (IQR); MD: Multiple Dose; SD: Single Dose; NA: not applicable; QD: once daily; BID: twice daily; ARV: antiretroviral; AUC: area under curve; C_{max}: Maximum concentration; C_{min}: Minimum concentration; T_{max}: Time to maximum concentration; C₀: Initial steady state concentration; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir; RIF: Rifampin; OW: Once weekly; REC: rifampicin/ethambutol/clarithromycin; EBR: Elbasvir; EFZ: efavirenz; 3TC: lamivudine; FTC: emtricitabine; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; RTV: ritonavir; ATV: atazanavir; ABC: abacavir; MVC: maraviroc; ETR: etravirine; RAL: raltegravir; LPV: lopinavir

Table 2 - DTG data extraction table.

Country [ref]	Study population	Study design	N	Other ARV used	Comedications	Control or subpopulations	Age (age group) [years]	Drug dose ^a	Steady state	Adm. fasted or fed	Analytical method	pK type	AUC (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} or C _{through} (ng/mL)	MD or SD	normalized AUC (ng*h/mL)	normalized C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	normalized C _{min} or C _{through} (ng/mL)	Other PK data
EUA (Fulco; 2019)	HIV positive woman	Case Report	1	DRV/RTV/FTC/TAF 1200/100/200/25 mg QD	NA	NA	42	100 mg QD	Yes	NA	NA	NA	NA	390	MD	NA	NA	NA	1950	NA	

USA (Greener; 2013)	HIV negative man BMI: 18-30kg/m ²	Prospective, open-label, single center PK study	12	NA	NA	NA	25.5 ^c (21-44)	50 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	AUC0-24h: 41320 AUC0-inf: 60553	2945	954	MD	AUC0-24h: 41320 AUC0-inf: 60553	2945	2.5	954	T _{1/2} : 14.1h
Italy (Merli; 2017)	HIV/HCV positive man and women with cirrhosis	Observational, prospective study	12	RPV 25 mg QD	SOF/SIM 400/150 mg QD	Week 2	53 ^c (53-55) ^e	50 mg QD	Yes	NA	HPLC-PDA (validated)	NA	NA	NA	1564	MD	NA	NA	NA	1564	NA
						Week 4							NA	NA	1414		NA	NA	NA	1414	NA
USA (Min; 2011)	HIV positive man and women	phase IIa, randomized, multicenter, parallel, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study	9	NA	NA	NA	40 ^b (32-45)	10 mg QD	Yes	NA	HPLC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	10100	800	190	MD	50 500	4000	1.48	950	T _{1/2} : 11.6h
USA (Mogalian; 2018)	HIV negative man and women BMI: 19-30 kg/m ²	Phase 1, open-label, randomized, multiple-dose, crossover study	24	NA	SOF/VEL	Without SOF/VEL	37 ^b (22-44)	50 mg QD	Yes	NA	HPLC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	67600	4940	1660	MD	67 600	4940	NA	1660	NA
						With SOF/VEL							72500	5260	1750		72 500	5260	NA	1750	NA
Japan (Song; 2011)	HIV negative man and women	Randomized, open-label, 2-period, 2-sequence crossover study	30	NA	NA	DTG	28 ^c (18-45)	30 mg QD	Yes	Fed	HPLC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	36900	2800	770	MD	61 500	4667	NA	1283	T _{1/2} : 12.1h Cl: 0.81L/h
			15	LPV/RTV 400/100 mg BID		DTG + LPV/RTV							38000	2940	770		63 333	4900	NA	1283	T _{1/2} : 12.2h Cl: 0.79L

																			/h						
			15	DRV/RTV 600/100 mg BID		DTG + DRV/RTV							27300	2380	450		45 500	3967	NA	750	T ½: 9.8h Cl: 1.10L /h				
Uganda (Walimbwa; 2019)	HIV negative man and women without malaria	Open- label, fixed sequence study	7	NA	NA	Study A - sequence 1	29 ^c (21– 32) ^e	50 mg QD	Yes	NA	HPLC- MS/M S (valida ted)	Noncompart mental	MD	78753	5018	2456	78 753	5018	3.9 4	2456	T ½: 24.29 h Cl: 0.63L /h				
			7		AL (80/48 0 mg BID	Study A - sequence 2	25 ^c (23– 29) ^e							73738	5216	1543					73 738	5216	3.0 0	1543	T ½: 13.10 CL: 0.68 L/h
			13		NA	Study B - Arm 1	24 ^c (23– 28) ^e							77936	5114	2174					77 936	5114	3.7	2174	T ½: 16.21 h Cl: 0.64 L/h
			12		A/AQ (4/ 10 mg/kg) QD	Study B - Arm 2	30.5 ^c (23. 5– 34) ^e							59491	4667	1272					59 491	4667	2.7	1272	T ½: 13.31 h Cl: 0.84 L/h
USA (Song; 2014)	HIV negative man and women	Phase I, open- label, single- sequence, three- period, study	13	NA	NA	DTG	27.5 ^c (19– 45)	50 mg QD	Yes	Fed	HPLC- MS/M S (valida ted)	Noncompart mental	MD	64500	4530	1480	64 500	4530	3.0 0	1480	NA				
			13	TPV/RTV 500/200 mg BID		DTG+TP V								26400	2420	350					26 400	2420	4.0 0	350	NA
USA (Song; 2013)	HIV negative man and women BMI: 18.5 to 31.0	Open- label, repeat- dose, parallel- group, 2- period study	12	NA	NA	DTG	28.5 ^b (23– 38)	50 mg QD	Yes	Fed	HPLC- MS/M S (valida ted)	Noncompart mental	MD	61300	4380	1420	61 300	4380	4.0	1420	T ½: 14.1h Cl: 0.89 L/h				
					prednison e 60 mg QD	DTG + Prednison e								70000	4670	1740					70 000	4670	3.5	1740	T ½: 15.4 Cl:

	kg/m ²																			0.80L/h	
Italy (Calcagno; 2020)	HIV positive man and women	Retrospective TDM	NA	ABC, TDF or TAF, ATV, DRV	NA	> 65	> 65	50 mg QD	Yes	NA	HPLC (validated)	TDM	NA	5460 (3860 - 7659)	2002 (1151-3651)	MD	NA	5460 (3860-7659)	NA	2002 (1151-3651)	NA
						> 50	> 50						NA	4230 (2919 - 5272)	966 (460-2085)		NA	4230 (2919-5272)	NA	966 (460-2085)	NA
						< 50	< 50						NA	3830 (2311 - 5057)	838 (362-1587)		NA	3830 (2311-5057)	NA	838 (362-1587)	NA
USA (Adams; 2013)	HIV negative women BMI 18-30kg/m ²	Open label, non-randomized, single group study	8	NA	NA	NA	21 ^c (18-27)	50 mg QD	Yes	fasted	LC-MS/MS (validation not informed)	Noncompartmental	55 400 (43.330-62.200)	(2.530-5.590)	NA	MD	55 400 (43.330-62.200)	(2.530-5.590)	(1-4h)	NA	T _{1/2} : 14.8h
Spain (Begley, Rebecca; 2018)	HIV negative man women	Phase 1, open-label, single-center, fixed-sequence	9	TAF or FTC + TAF	NA	NA	36 ^c (27-45)	50 mg QD	Yes	NA	HPLC - MS/MS (validated)	Noncompartmental	77900 (19.3) ^d	5890 (6.7) ^d	NA	MD	77900 (19.3) ^d	5890 (6.7) ^d	NA	NA	NA
USA (Blackman; 2020)	HIV positive woman	Case report	1	ABC/3TC 600/300 BID	NA	During ECMO	44	50 mg QD	Yes	fasted	LC - MS/MS (validated)	Noncompartmental	21523	1490	409	MD	21523	1490	NA	409	NA
						Post ECMO							11704	607	415		11704	607	NA	415	NA
USA (Brooks; 2017)	HIV positive men	Case report	1	TDF/FTC 300/200 mg	NA	Oral	47	50 mg QD	Yes	fed	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	13211	1280	NA	MD	13211	1280	NA	NA	NA
						J-tube							13680	1610	NA		13680	1610	NA	NA	NA
Switzerland (Courlet; 2019)	HIV positive man and women	Prospective, observational study	19	NA	NA	younger	60 ^c (56-64)	50 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	65994 (40132 - 81548)	4933 (3812 - 6445)	NA	MD	65994 (40132-81548)	4933 (3812-6445)	1 (0.5 - 2.0)	NA	T _{1/2} : 12.4h Cl: 0.8L/h Vd: 15.7L

						aging	74 ^c (70-80)					69270 (45406-80442)	4831 (3564-5116)	NA		69270 (45406-80442)	4831 (3564-5116)	1 (0.5-2.0)	NA	T ½: 18.0h Cl: 0.7L/h Vd: 28.6L	
South Africa (Dooley ; 2020)	HIV positive man and women	Phase 1/2, single-arm study	60	TDF/FTC	NA	DTG						NA	NA	1003	MD	NA	NA	NA	1003	Cl: 0.99L/h	
					Rifapentine, isoniazide	2 days after the third rifapentine-isoniazid dose	40 ^c (35-48) ^e	50 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	TDM/Modeling	NA	NA		355	NA	NA	NA	355	Cl: 0.99L/h
UK (Elliot; 2019)	HIV positive man and women BMI: 18-35 kg/m2	Prospective, open-label, 4-center, PK/PD study	40	ABC/3TC/DTG (Triumeq)	na	Observed group	66 ^c (60-79)	50 mg BID	Yes	fasted	UPLC-UV (validated)	Noncompartmental	51799 (49405-59020)	4246 (4018-4767)	1052 (999-1351)	MD	51799 (49405-59020)	4246 (4018-4767)	NA	1052 (999-1351)	T ½: 12.84 h (12.05-4.93)
USA (Greener; 2013)	HIV negative man	Prospective, open-label, single center PK study	12	NA	NA	NA	25.5 ^c (21-44)	50 mg	No	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	AUC0-24h: 31335 AUC0-inf: 44902	2285	704	SD	AUC0-24h: 31335 AUC0-inf: 44902	2285	4	704	T ½: 12.2h
Italy (Marco Merli; 2017)	HIV/HCV positive man and women with cirrhosis	Observational, prospective study	12	RPV 25 mg QD	SOF/SIM 400/150 mg QD	Baseline	53 ^c (53-55) ^e	50 mg	No	NA	HPLC-DAD (validated)	NA	NA	NA	1157	SD	NA	NA	NA	1157	NA
USA (Castellino; 2013)	HIV negative nonsmoking man BMI:	Phase 1, open-label, single-dose study	6	NA	NA	Plasma DTG	37.5 ^b (32-46)	20.9 mg	No	fasted	LC-MS-MS (validated)	Noncompartmental	AUC 0-t: 35700 AUC0-inf: 35900	2570	NA	SD	AUC 0-t: 85407 AUC0-inf: 85885	6148	0.50 (0.50-2.00)	NA	T ½: 15.6h Cl: 0.56L/h Vd: 12.5L

	18.5-31 kg/m2					Plasma radioactivity								AUC 0-t: 35900 AUC0-inf: 36100	2460	NA		AUC 0-t: 85885 AUC0-inf: 86364	5885	0.50 (0.50-2.00)	NA	T ½: 15.7h
Japan (Singh; 2021)	HIV negative man and women BMI: 18.5-31.0 kg/m2	Phase 1, open-label, single-arm, study	12	ABC/3TC 600/300 mg	No	Overall	41.5 ^c (22-47)	50 mg	No	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	AUC0-t: 73000 AUC0-∞: 75200	4210	1150	SD	AUC0-t: 73000 AUC0-∞: 75200	4210	3.50	1150	T ½: 14.0h CI: 0.691 L/h	
			4			Male							AUC0-t: 72250 AUC0-∞: 74880	3750	1180		AUC0-t: 72250 AUC0-∞: 74880	3750	4	1180	T ½: 14.6h CI: 0.01L/h	
			8			Female							AUC0-t: 73430 AUC0-∞: 75380	4450	1130		AUC0-t: 73430 AUC0-∞: 75380	4450	2.98	1130	NA	

^aDose adjusted to 50mg, if necessary. ^bMean age; ^cMedian age; ^d(%CV); ^eInterquartile range (IQR); MD: Multiple Dose; SD: Single Dose; NA: not applicable; QD: once daily; BID: twice daily; ARV: antiretroviral; AUC: area under curve; Cmax: Maximum concentration; Cmin: Minimum concentration; Tmax: Time to maximum concentration; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir; AL: Artemether/Lumefantrine; A/AQ: Artemether/Amodiaquine; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; SOF/SIM: Sofosbuvir/Simeprevir; EFZ: efavirenz; 3TC: lamivudine; TAF: tenofovir alafenamida; FTC: emtricitabine; ABC: abacavir; DTG: dolutegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; DRV: darunavir; RTV: ritonavir; RPV: rilpivirine; TPV: Tipranavir; LPV: lopinavir; ATV: atazanavir;

Table 3 - BIC data extraction table.

Country [ref]	Study population	Study design	N	Other ARV used	Comedications	Control or subpopulations	Age (age group) [years]	Drug dose ^a	Steady state	Adm. fasted or fed	Analytical method	pK type	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Cmin or Cthrough (ng/mL)	Normalized AUC (ng*h/mL)	Normalized Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Normalized Cmin or Cthrough (ng/mL)	Other PK data
USA (Gallant;	HIV positive	Phase 1b, randomiz	4	NA	NA	Coort 1	29 ^b (25-	5 mg	Yes	fasted	LC-MS/MS	Noncompartmental	9983.0	741.5	NA	99 830	7415	1.5	NA	T ½: 20.8h

2017)	man and women	ed, multicenter, double-blinded, sequential cohort, placebo-controlled study				34)	QD			(validated)									Cl: 0.5238 L/h Vd: 15.5L	
			NA	NA	Coort 3	34 ^b (19-44)	50 mg QD				87 538.4	6080	NA	87 538.4	6080	1.8	NA	T _{1/2} : 17.8 Cl: 0.6219 L/h Vd: 15.5L		
			NA	NA	Coort 4	36 ^b (26-48)	100 mg QD				178 901.7	12 235.0	NA	89 451	6117	2.7	NA	T _{1/2} : 20.9 Cl: 0.5706 L/h Vd: 17.6L		
Switzerland (Stader; 2021)	HIV positive man and women	PBPK modeling	3 2	NA	NA	Elderly (observed)	63.8 ^b (55.0 - 81.1)	50 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	80 920	5745	NA	80 920	5745	NA	NA	T _{1/2} : 37.2h Cl: 0.618L/h Vd: 10.8L
						Elderly (predicted)						TDM	89 423	4971	NA	89 423	4971	NA	NA	T _{1/2} : 27.9h Cl: 0.559L/h Vd: 10.8L
Italy (Tempestilli; 2021)	HIV positive woman with IV drug abuse	Case report	1	FTC/TAF 200/25 mg QD	pantoprazole methadone	NA	64	50 mg QD	Yes	fasted	UPLC-MS/MS (validated)	NA	57 463	4260	1301	57 463	4260	NA	1301	NA

^aDose adjusted to 50mg, if necessary; ^bMean age; MD: Multiple Dose; NA: not applicable; QD: once daily; ARV: antiretroviral; AUC: area under curve; C_{max}: Maximum concentration; C_{min}: Minimum concentration; T_{max}: Time to maximum concentration; Elbasvir; FTC: emtricitabine; TAF: tenofovir alafenamida;

Table 4 - TAF data extraction table.

Country [ref]	Study population	Study design	N	Other ARV	Comedications	Control or subpopulations	Age (age range) [years]	Drug dose ^a	Steady state	Adm. fasted or fed	Analytical method	pK type	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Cmin or Cthrough (ng/mL)	SD or MD	Normalized AUC (ng*h/mL)	normalized Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	normalized Cmin or Cthrough (ng/mL)	Other PK data
AUS, CAN, NZL, USA, UK (Agarwal; 2015)	HIV negative man and women with HBV infection	Phase 1, randomized, open-label, active-controlled study	10	NA	NA	Group using TDF	32.8 ^b (23-42)	25 mg	No	Fasted	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	153. (41.1) ^d	249.5 (45.9) ^d	NA	SD	153.0 (41.1) ^d	249.5 (45.9) ^d	0.5 (0.5-0.5)	NA	T _{1/2} : 0.48h (0.39,0.50)
USA (Custodio; 2016)	HIV negative man and women with normal renal function	Phase 1, open-label, parallel-design, multiple-site, single-dose study	13	None	NA	NA	63 ^b (53-74)	25 mg	No	Fed	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	266 (49.5) ^d	199 (62.1) ^d	NA	SD	266 (49.5) ^d	199 (62.1) ^d	NA	NA	T _{1/2} : 0.53h Cl:7080L/h
USA (Mogalian; 2018)	HIV negative man and women (BMI: 19–30 kg/m ²)	Phase 1, randomized, open-label, multiple-dose, crossover study	24	FTC/EVG/COBI 200/150/1500mg QD	SOF/VEP	With SOF/VEP	33 ^b (20–44)	10 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	308	260	NA	MD	770	650	NA	NA	NA
			23		NA	Without SOF/VEP							346	357			865	892	NA	NA	NA
Spain (Begley, Rebecca; 2018)	HIV negative man and women	Phase 1, open-label, single-center, fixed-sequence, crossover study	17	NA	NA	NA	35 ^c (20-45)	25 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	306 (18.4) ^d	238 (25.5) ^d	NA	MD	306 (18.4) ^d	238 (25.5) ^d	NA	NA	NA
			34	RPV 25 mg QD			334 (30.0) ^d	243 (38.2) ^d					334 (30.0) ^d	243 (38.2) ^d			NA	NA	NA		
			10	FTC/DRV/RTV 200/800/100mg	NA	NA	35 ^c (23-43)	10 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	78.6	102	NA	MD	196.5	255	NA	NA	NA
			12	NA	NA	NA	34 ^c (24-	8 mg	Yes	NA	LC-MS/M	Noncompartment	81.2	71	NA	M	254	222	NA	NA	NA
			12	COBI			213	190					666	594			NA	NA	NA		

						44)	Q D			S (valid ated)	al			D							
			12	FTC 200mg								344	499		215	312	NA	NA	NA		
			11	FTC/EF V 200/600 mg			40 mg Q D					286	391		179	244	NA	NA	NA		
Spain (Begley; 2018)	HIV negative man and women	Phase 1, open- label, single- center, fixed- sequence, Crossover study	10	FTC 200 mg	NA	NA	10 mg	No	NA	LC- MS/M S ESI+. (valid ated)	Noncom partment al	98.5	79.9	NA	SD	246	200	NA	NA	NA	
			10	FTC/DT G 200/50 mg								36° (27- 45)	103			83.4	257	208	NA	NA	NA
			10	FTC 200mg								32° (24- 43)	89.5			76.8	224	192	NA	NA	NA
			10	FTC/AT V/RTV 200/300/ 100 mg								163	147			407	367	NA	NA	NA	
			10	FTC 200mg								80.0	68.7			200	172	NA	NA	NA	
			10	FTC/LP V/RTV 200/800/ 200 mg								121	158			302	395	NA	NA	NA	
			10	FTC 200 mg								35° (23- 43)	77.4			73.4	193	183	NA	NA	NA
USA (Custodio; 2017)	HIV negative man and women	Phase 1, open- label, randomize d, single- center, multiple- dose, 3- way, 6- sequence, crossover study	42	FTC/RP V 200/25 mg	NA	With LDV/SO F	25 mg Q D	Yes	Fed	LC- MS/M S. (valid ated)	Noncom partment al	277 (38) d	200 (44) d	NA	M D	277 (38) ^d	200 (44) ^d	1.5 (1.0- 2.0)	NA	T ½: 0.5h (0.4-0.6)	
					LDV/SO F 90/400 mg	Without LDV/SO F						34 ^b (18- 45)	362 (34) d			205 (46) d	NA	362 (34) d	205 (46) ^d	1.8 (1.0,2. 0)	NA
Italy (Tempestilli; 2021)	HIV positive woman with IV drug abuse	Case report	1	FTC/BIC 200/50 mg QD	pantopra zole methadone	NA	64	25 mg Q D	Yes	Fas ted	LC- MS/M S	NA	1218	1059	NA	M D	1218	1059	NA	NA	NA

ARV: antiretroviral; AUC: area under curve; Cmax: Maximum concentration; Cmin: Minimum concentration; Tmax: Time to maximum concentration; BIC: bictegravir; COBI: cobicistat; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabine; ATV: atazanavir; RTV: ritonavir; LPV: lopinavir; RPV: rilpivirine; DTG: dolutegravir; DRV: darunavir; TAF: tenofovir alafenamida; EFZ: Efavirenz; LDV/SOF: ledipasvir/Sofosbuvir; NA: not applicable; QD: once daily; SOF/VEP: sofosbuvir/velpatasvir; ^aDose adjusted to 25mg, if necessary; ^bMean age; ^cMedian age; ^d(% CV); MD: Multiple Dose; SD: Single Dose;

Table 5 - ETR data extraction table.

Country [ref]	Study population	Study design ^a	N	Other ARV used	Comedications	Control or subpopulations	Age (age group) [years]	Drug dose ^{a/f}	Steady state	Adm. fasted or fed	Analytical method (validation)	pK type	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Cmin or Cthrough (ng/mL)	Other PK data	Normalized AUC (ng*h/mL)	normalized Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	normalized Cmin or Cthrough (ng/mL)	Other PK data
Italy (Gagliardini; 2014)	HIV/TB positive woman	Case Report	1	TDF/FTC 300/100mg QD	RMZE 450/400/1000/400 mg QD	Without Rifampin	28	200 mg BID	Yes	NA	HPLC-UV (validated)	NA	19 890	2285	1006	NA	19 890	2285	4	1006	NA
						With Rifampin	28						3395	499	139	NA	3395	499	2	139	NA
	HIV/TB positive woman			TDF/FTC 300/100mg DRV/RTV 800/100mg All QD	RHZE 600/300/500/400 mg QD	Without Rifampin	29						9628	1192	603	NA	9628	1192	4	603	NA
						With Rifampin							1303	206	50	NA	1303	206	3	50	NA
Netherlands (Kakuda; 2012)	HIV negative man and women BMI: 18-30 kg/m ²	Phase I, open-label, crossover study	16	NA	NA	Treatment A	29 ^b (18-45)	200 mg BID	Yes	Fed	LC-MS/MS (validated)	NA	8105	984	426	NA	8105	984	3.0	426	NA
			15		Fluconazole 200 mg QD	Treatment B							15160	1723	889	NA	15160	1723	3.0	889	NA
			14		Voriconazole 200 mg BID	Treatment C							11230	1251	648	NA	11230	1251	4.0	648	NA
Belgium (Kakuda; 2014)	HIV negative man and women non-smokers	Open-label, crossover, two treatment period	15	NA	500 mg of clarithromycin BID	with clarithromycin	29 ^c (18-45)	200 mg BID	Yes	Fed	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	426	426	726	NA	12760	1487	NA	726	NA
					NA	without clarithromycin							889	889	498	NA	9008	1015	NA	498	NA

		study		QD		low-fat breakfast	40.8 ^c (36.4-44.3) ^e	25 mg QD	Yes	Fed			2582	175	92	C0: 87ng/mL		2582	175	3	92	C0: 87ng/mL
						moderate-fat breakfast	40.8 ^c (36.4-44.3) ^e	25 mg QD	Yes	Fed			2392	159	80	C0: 89ng/mL		2392	159	4	80	C0: 89ng/mL
USA (Mathias; 2012)	HIV negative man and women BMI: 19-30 kg/m ²	Phase 1, open-label, randomized, single-dose, 3-way crossover, study	34	FTC/TDF 200/300 mg	NA	fixed-dose single-tablet regimen (test)	33 ^b (18-45)	25 mg QD	Yes	Fed	LC-MS/MS (validated)	Noncompar tmental	3390	116	4.1	NA	M D	3390	116	4.5	4.1	Tlast: 192h T _{1/2} : 54.2h
						individual components (reference)	33 ^b (18-45)	25 mg QD	Yes	Fed			2920	99.8	3.4	NA		2920	99.8	4.5	3.4	Tlast: 192h T _{1/2} : 53.1h
Italy (Merli; 2017)	HCV/HIV positive man and woman with liver cirrhosis	Observational, prospective study	12	DTG 50 mg QD	SOF/SIM 400/150 mg QD	Week 2					HPLC-DAD (validated)	NA	NA	NA	137	NA	M D	NA	NA	NA	137	NA
						Week 4	53 ^c (53-55) ^e	25 mg QD	Yes	NA			NA	NA	NA	144		NA	NA	NA	144	NA
USA (Mogalian; 2018)	HIV negative man and women BMI: 19-30 kg/m ²	Phase 1, randomized, open-label, multiple-dose, crossover study	24	FTC/TDF 25/300 mg QD	NA	Without SOF/VEP					LC-MS/MS (validated)	Noncompar tmental	2850	205	97.7	NA	M D	3562	256	NA	122	NA
					SOF/VEP	With SOF/VEP	35 ^b (22-45)	20 mg QD	Yes	NA			2740	192	94.4	NA		3425	240	NA	118	NA
Spain (Begley; 2018)	HIV negative man and women	phase 1, single-center, open-label, fixed-sequenc	32	TAF or FTC/TAF	NA	No	35 ^c (20-45)	25 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompar tmental	3050 (31.6) ^d	203 (31.0) ^d	NA	NA	M D	3050 (31.6) ^d	203 (31.0) ^d	NA	NA	NA

USA (McGowan; 2016)	HIV negative man and women BMI: 18–35 kg/m ²	phase 1, open-label, single-centre, exploratory, dose-ranging study	12	NA	NA	Women	30.4 ^b (18–45)	1200 mg	No	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompar tmental	NA	NA	NA	GMC : 53 ng/mL	SD	NA	NA	NA	NA	GMC: 1.1 ng/mL
			6			Men	28.5 ^b (18–45)						NA	NA	NA	GMC : 43 ng/mL		NA	NA	NA	NA	GMC: 0.90 ng/mL
			12			Women	27.8 ^b (18–45)						NA	NA	NA	GMC : 28 ng/mL		NA	NA	NA	NA	GMC: 1.17 ng/mL
			6			Men	30.0 ^b (18–45)						NA	NA	NA	GMC : 17 ng/mL		NA	NA	NA	NA	GMC: 0.71 ng/mL
Italy (Merli; 2017)	HCV/HIV positive man and women with cirrhosis	Observational, prospective study	12	DTG 50 mg QD	SOF/SIM 400/150 mg QD	Baseline	53 ^c (53–55) ^e	25 mg	No	NA	HPLC-DAD (validated)	NA	NA	NA	124	NA	SD	NA	NA	NA	124	NA
USA (Custodio; 2013)	HIV negative man and women	Phase 1, open-label, randomized, crossover study		FTC/TDF 200/300 mg	NA	Fasted	35 ^b (24–45)	25 mg	No	Fasted	LC-MS/MS (validated)	Noncompar tmental	2460 (39) ^d	83.2 (42) ^d	NA	NA	SD	2460 (39) ^d	83.2 (42) ^d	3.75 (3.25–5.00)	NA	T _{1/2} : 58.3 (46.2–75.7)
						Light meal				Light meal			2670 (41) ^d	104 (35) ^d	NA	NA		2670 (41) ^d	104 (35) ^d	3.50 (3.00–5.00)	NA	T _{1/2} : 52.4 (40.4–61.6)
						Standard meal				Standard meal			2770 (35) ^d	99.5 (38) ^d	NA	NA		2770 (35) ^d	99.5 (38) ^d	4.75 (3.50–5.00)	NA	T _{1/2} : 50.8 (43.3–62.3)

ARV: antiretroviral; AUC: area under curve; C_{max}: Maximum concentration; C_{min}: Minimum concentration; T_{max}: Time to maximum concentration; C₀: Initial steady state concentration; EFZ: efavirenz; 3TC: lamivudine; BIC: bicitgravir; TAF: tenofovir alafenamida; FTC: emtricitabine; ABC: abacavir; DTG: dolutegravir; RPV: rilpivirine; TDF: tenofovir disproxil fumarato; LDV/SOF: ledipasvir/Sofosbuvir; NA: not applicable; QD: once daily; SOF/VEP: sofosbuvir/velpatasvir; LDV/SOF:

Ledipasvir/sofosbuvir SOF/SIM: sofosbuvir/simepravir; ^aDose adjusted to 100mg, if necessary; ; ^bMean age; ^cMedian age; ^d(%CV); ^e Interquartile range (IQR); MD: Multiple Dose; SD: Single Dose;

Table 7 - DOR data extraction table.

Country [ref]	Study population	Study design	N	Other ARV used	Comedications	Control or subpopulations	Age (age group) [years]	Drug dose	Steady state	Adm. fasted or fed	Analytical method	pK type	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Cmin or Cthrough (ng/mL)	SD or MD	Normalized AUC (ng*h/mL)	Normalized Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	normalized Cmin or Cthrough (ng/mL)	Other PK data
Belgium (Andreson; 2015)	HIV negative man	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	50	NA	acetaminophen, ibuprofen amoxicillin clavulanic acid	Placebo	30.0 ^b (20-49)	30mg QD	Yes	Fasted	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	4879	339	105	MD	16 263	1130	3.50 (1.00-5.00)	350	T ½: 13.63h (11.3) ^d
								60mg QD					7378	555	164		12 296	925	2.00 (1.00-4.00)	273	T ½: 12.59h (18.3) ^d
								120mg QD					15 663	1072	372		13 052	893	4.00 (1.00-5.00)	310	T ½: 14.99h (22.9) ^d
								240mg QD					25 796	1905	571		10 748	794	3.00 (1.00-5.00)	238	T ½: 13.35h (15.9) ^d
Belgium (Andreson; 2015)	HIV negative man	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	50	NA	acetaminophen, ibuprofen and amoxicillin/ clavulanic acid	Placebo	30.0 ^b (20-49)	6 mg	No	Fed	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	1226	66	19	SD	20 433	1100	1.00 (1.00-4.00)	317	T ½: 11.68h (10.0) ^d
								12 mg		Fed			2044	125	30		17 033	1042	1.00 (1.00-3.00)	250	T ½: 11.67h (15.7) ^d
								25 mg		Fed			4773	196	82		19 092	784	5.00 (1.00-6.00)	328	T ½: 15.67h (20.4) ^d
								50 mg		Fed			7519	454	115		15 038	908	1.00 (1.00-4.00)	230	T ½: 13.29h (10.6) ^d
								50 mg		High-fat meal			9997	433	179		19 994	866	5.00 (3.00-6.00)	358	T ½: 13.07h (12.0) ^d
								100 mg		Fed			16 315	729	253		16 315	729	1.50 (1.00-5.00)	253	T ½: 15.26h (44.0) ^d

							150 mg		Fed			21 356	1130	323		14 237	753	1.50 (1.00-4.00)	215	T _{1/2} : 13.84h (27.6) ^d	
							300 mg		Fed			39 399	1627	634		13 133	542	3.50 (2.00-5.00)	211	T _{1/2} : 15.62h (27.1) ^d	
							450 mg		Fed			53 891	2560	881		11 976	568	2.00 (1.00-5.00)	196	T _{1/2} : 14.80h (34.5) ^d	
USA (Ankrom; 2018)	HIV negative man and women with/without severe renal impairment	Open-label, single-dose study	8	NA	Medication to treat renal disease	With renal impairment	60.8 ^b (51-69)	100 mg	No	Fasted	LC-MS/MS (validation not informed)	Noncompartmental	SD	27 460	673	401	27 460	673	2.00 (0.50-4.00)	401	T _{1/2} : 25.0h (36.4) ^d Cl: 3.53 (63.0) ^d Vd: 127 (40.9) ^d
					NA	Without renal impairment	60.0 ^b (52-69)														19 201
USA (Behm; 2019)	HIV negative man and women BMI: 18-30kg/m ²	Phase 1, open-label, single-period, parallel-group investigation study	12	NA	Acetaminophen, hormonal contraceptives, medications to treat adverse events or emergencies	Elderly man	70.5 ^b (65-80)	100 mg	No	Fasted	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	SD	13 845	630	205	13 845	630	3.00 (1.00-6.00)	205	T _{1/2} : 16.5h (39) ^d
						Elderly women	70.4 ^b (65-80)														17 277

ARV: antiretroviral; AUC: area under curve; C_{max}: Maximum concentration; C_{min}: Minimum concentration; T_{max}: Time to maximum concentration; NA: not applicable; QD: once daily; ^aDose adjusted to 100mg, if necessary; ^bMean age; ^d(%CV); MD: Multiple Dose; SD: Single Dose;

Table 8 - DRV data extraction table.

Country [ref]	Study population	Study design	N	Other ARV used	Comedications	Control or subpopulations	Age (age group) [years]	Drug dose ^a	Steady state	Adm. fasted or fed	Analytical method (validation)	pK type	AUC (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} or C _{through} (ng/mL)	Other PK data	MD or SD	Normalized AUC (ng*h/mL)	normalized C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	normalized C _{min} or C _{through}	Other PK data
---------------	------------------	--------------	---	----------------	---------------	---------------------------	-------------------------	------------------------	--------------	--------------------	--------------------------------	---------	---------------	--------------------------	--	---------------	----------	--------------------------	-------------------------------------	----------------------	---	---------------

																				(ng/mL)		
USA, CAN, and Puerto Rico (Kakuda; 2012)	HIV positive man and women treatment - experienced	Phase IIIb, open-label, 48-week, study	39	RTV 100 mg BID	NA	NA	≤30	600 mg BID	Yes	Fed	LC-MS/MS (validated)	NA	58309	NA	NA	C0: 3317 ng/mL	MD BID	58309	NA	NA	NA	C0: 3317 ng/mL
			68				>50 to ≤65						64337	NA	NA	C0: 3957 ng/mL		64337	NA	NA	NA	C0: 3957 ng/mL
			9				>65						63978	NA	NA	C0: 3916 ng/mL		63978	NA	NA	NA	C0: 3916 ng/mL
USA (MacBrayne; 2014)	HIV positive men underwent RYGB surgery	Case Report	1	RTV 100 mg BID, FTC/TDF 200/300 mg QD	VIT B calcium carbonate, omega-3 fatty acids, nortriptyline, sertraline	NA	38	600 mg BID	Yes	NA	NA	NA	NA	NA	2602	NA	MD BID	NA	NA	NA	2602	NA
USA (Mathias; 2008)	HIV negative man and women BMI: 19-30 kg/m ²	Phase 1, open label, multiple sequence, and multiple dose study	22	RTV 100 mg QD	NA	Study 2: B	30 ^b (18-45)	600 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	56 400	7150	3440	T _{1/2} : 10.4	MD BID	56 400	7150	3.50	3440	T _{1/2} : 10.4
				RTV 100mg BID EVG 125mg QD	NA	Study 2: C							50 000	6380	2790	T _{1/2} : 8.00		50 000	6380	3.50	2790	T _{1/2} : 8.00
USA (Patterson; 2011)	HIV positive women, treatment - experienced	Open-label, multicenter, phase 3b study	8	ETR/RTV 200/100 mg BID	NA	NA	44 ^c (43-49) ^e	600 mg BID	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	63 371	7045	NA	NA	MD BID	63 371	7045	2.5	NA	NA
Belgium	HIV negative	Open-label,	11	RTV 100 mg BID	NA	DRV	25 ^c (19-	400 mg	Yes	NA	LC-MS/MS	Noncompartmental	45 698	5768	2160	C0: 3666	MD BID	68 547	8652	3.0	3240	C0: 5499

(Sekar ; 2009)	man and women BMI: 18–30 kg/m ²	randomized, 3-way crossover study	10	RTV/IDV 100/800 mg BID		42)	BID			(validated)	mental				ng/ mL					ng/mL		
												60 831	6831	3331	C0: 4638 ng/ mL		91 831	10 246	4.0	4996, 5	C0: 6957 ng/mL	
Belgium (Sekar ; 2008)	HIV negative man and women BMI: 18- 30 kg/m ²	Phase I, open- label, randomized , crossover study	17	RTV 100 mg BID	NA	21 ^c (18- 46)	400 mg BID	Yes	Fed	LC- MS/MS (validat ed)	Nonco mpart mental	32 734	4108	1613	NA	MD BID	49 101	6162	3.0	2419, 5	NA	
					clarithrom ycin 500 mg BID							With Clarit hrom ycin	29 154	3506	1612		NA	43 731	5259	3.0	2418	NA
Belgium (Sekar ; 2010)	HIV- negative man and women	Phase I, open- label, randomized , three way, crossover study	16	RTV 100 mg BID	NA	30 ^c (18- 46)	600 mg BID	Yes	Fed	LC- MS/MS (validat ed)	linear mixed - effects model	46 720	5874	2349	C0: 2768 ng/ mL	MD BID	46 720	5874	4.0	2349	C0: 2768 ng/mL	
			11		Rifabutin 150 mg QD							Treat ment C	74590	8719	4322		C0: 4825 ng/ mL	74 590	8719	3.0	4322	C0: 4825 ng/mL
USA (Brown ; 2012)	HIV negative man	Open- label PK study	12	ETR/RTV 200/100 mg BID	NA	27 ^c (21- 36)	600 mg BID	Yes	fed	HPLC – MS/MS (validat ed)	Nonco mpart mental	54400	NA	2800	NA	MD BID	54400	NA	NA	2800	NA	
Italy (Cattaneo; 2012)	HIV positive man and women	Prospective, single center study	19	RTV/ RAL 100/400 mg BID	NA	RAL Yes	45 ^c (44- 47) ^e	600 mg BID	Yes	NA	LC- MS/MS (validat ed)	TDM	NA	NA	2859	NA	MD BID	NA	NA	NA	2859	NA
			17			RAL Yes			Yes			Nonco mpart mental	77487	5748	NA	C0: 2563 ng/ mL		77487	5748	NA	NA	C0: 2563 ng/mL
South Africa (Ebrahim; 2020)	HIV positive man and women	Open- label, single - centre PK study	4	RTV 100 mg BID, DTG	Rifampicin	44 ^c (39- 47) ^e	800 mg BID	Yes	fed	LC- MS/MS (validat ed)	Nonco mpart mental	25485 (7704,843 05)	3928 (1632,94 55)	1176 (339– 4082)	NA	MD BID	19 114 (5778-63 229)	2946 (1224 - 7091)	NA	882 (254– 3061, 5)	NA	

EUA (Fulco ; 2019)	HIV positive women	Case Report	1	DTG/FTC/TAF/RTV 100/200/25/100 mg QD	NA	NA	42	1200 mg QD	Yes	NA	NA	NA	NA	NA	5900	NA	MD QD	NA	NA	NA	2950	NA
France (Le; 2018)	HIV-1 positive man	Modeling Study	15	RTV 100 mg QD FTC/TDF 200/300 mg or ABC/3TC 600/300 mg	NA	Week 0	42 ^c (41–47)	800 mg QD	Yes	Fed	LC–MS/MS (validated)	non-linear mixed-effects modeling	65563	5601	1025	T _{1/2} : 11.6 h Cl: 12.7 L/h Vd: 97.6 L	MD QD	49 172	4201	NA	769	T _{1/2} : 11.6h Cl: 12.7 L/h Vd: 97.6L
						Week 12		400 mg QD								52518						5169
USA (Majeed; 2020)	HIV negative women BMI: 19–30 kg/m ²	Phase I, open-label, fixed-sequence, multiple-cohort, single-centre study	15	COBI 150 mg QD	DCI/EE 3/0.02 mg QD	Cohort 1	31 ^b (18–44)	800 mg QD	Yes	Fasted	LC–MS/MS (validated)	Noncompartmental	100568	8850	2759	NA	MD QD	75 426	6637	NA	2069	NA
USA (Mogalian, 2018)	HIV negative man and women BMI: 19–30 kg/m ²	Phase I, open-label, randomized, multiple-	24	FTC/TDF/RTV 25/300/100 mg QD	SOF/VEL	NA	34 ^b (20–45)	800 mg QD	Yes	NA	LC–MS/MS (validated)	Noncompartmental	95900	9070	200	NA	MD QD	71 925	6802	NA	1500	NA

		dose, crossover study																				
Singapore (Soon; 2010)	HIV negative man and women	Open-label single - sequence three-period PK study	12	RTV 100 mg QD	NA	Without EFZ	24-49	900 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	103261	10967	2137	T _{1/2} : 15.3 Cl: 9,6 L/h	MD QD	68 841	7311	4	1425	T _{1/2} : 15.3 Cl: 9,6 L/h
				RTV/EFZ 100/600 mg QD		With EFZ							89498	10027	1138	T _{1/2} : 8.5 Cl: 11,3 L/h		59 665	6685	4	759	T _{1/2} : 8.5 Cl: 11,3 L/h
USA (Yu; 2014)	HIV negative women BMI: 18–30 kg/m ²	Open-label, single - centre, fixed-sequence, drug-drug interaction study	28	RTV 100 mg QD	NA	Without Pitavastatin	30.5 ^b (18–45)	800 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	67442	5815	NA	NA	MD QD	50 581.5	7753	2.0	NA	NA
					Pitavastatin	With Pitavastatin							70095	6168	NA	NA		52 571.5	4626	2.0	NA	NA
Spain (Begley; 2018)	HIV negative men and women	Phase 1, open-label, single - centre, fixed-sequence study	10	TAF or FTC + TAF	NA	No	35 ^c (23–43)	800 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	97500	8470	NA	NA	MD QD	73 125	6352.5	NA	NA	NA
Italy (Calza; 2017)	HIV positive men and woman	Observational, open-label study	25	TDF/FTC/RTV 300/200/100 mg	NA	Overall Younger	34.2 ^b (≤40)	800 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	NA	NA	NA	1876	NA	MD QD	NA	NA	NA	1407	NA
			21			Overall	64.1 ^b (≥60)						NA	NA	2209	NA		NA	NA	1657	NA	

			25			Older Women	34.2 ^b (≤ 40)						NA	NA	1921	NA		NA	NA	NA	1441	NA
			21			Older Women	64.1 ^b (≥ 60)						NA	NA	2246	NA		NA	NA	NA	1684.5	NA
			25			Younger men	34.2 ^b (≤ 40)						NA	NA	1855	NA		NA	NA	NA	1391	NA
			21			Older Men	64.1 ^b (≥ 60)						NA	NA	2158	NA		NA	NA	NA	1618.5	NA
Italy (Cattaneo; 2012)	HIV positive men and woman	Prospective, single center study	12	RTV/ RAL 100/400 mg BID	NA	RAL Yes	45 ^c (44-47) ^e	800 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	TDM	NA	NA	1815	NA	MD QD	NA	NA	NA	1361	NA
Switzerland (Courlet; 2019)	HIV positive men and women	Prospective, observational study	4	NA	NA	NA	63 ^c (62-64)	1200 mg QD	Yes	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	68197 (57790-78605)	7963 (7139-8787)	NA	T ½: 7.1h (4.9-9.7) Cl: 17.3 L/h (15.3-20.8) Vd: 170.3 (145.6-235.1)	MD QD	34 098.5 (28895-39302.5)	3981.5 (3569.5, 4393.5)	1.6 (0.9, 4)	NA	T ½: 7.1h (4.9-9.7) Cl: 17.3L/h (15.3-20.8) Vd: 170.3 (145.6-235.1)
			5			NA	73 ^c (67-76)						77500 (55541-121893)	7809 (5695-10652)	NA	T ½: 17.6h (4.4-44.4) Cl: 10.3 L/h (6.6-21.6)		38 750 (27 770.5-60 946.5)	3904.5 (5695-10652)	3 (1-4)	NA	T ½: 17.6h (4.4-44.4) Cl: 10.3L/h (6.6-21.6) Vd: 371.5 (109.0-

Spain (Curran; 2014)	HIV/HC V positive men	Case report	1	RTV 100 mg QD + TDF	IFN- α /ribavirin 180/1200 mg	Patient 1 - whith out TVR	52	800 mg QD	Yes	Fed	LC- MS/MS (validat ed)	Nonco mpart mental	48328	4940	438	Cl: 17L/ h	MD QD	36 246	3705	NA	328	Cl: 17L/h				
				RTV 100 mg QD + TDF	TVR/IFN- α / ribavirin 750/180/12 00 mg	Patient 1 - whith TVR							11966	1459	14	Cl: 67L/ h		8 974	1094	NA	10.5	Cl: 67L/h				
	RTV 100 mg QD			Pegylated/I FN- α / ribavirin 80/180/800 mg	Patient 2 - whith out TVR	49	800 mg QD						Yes	Fed	LC- MS/MS (validat ed)	Nonco mpart mental		82318	9395	586	Cl: 10 L/h	61 738	7046	NA	439	Cl: 10 L/h
	RTV 100 mg QD			TVR/IFN- α / ribavirin/ Pegylated 750/180/12 00/80 mg	Patient 2 - whith TVR													26188	2848	249	Cl: 31 L/h	19 641	2136	NA	187	Cl: 31 L/h
Germ any (Kaku da; 2014)	HIV negative man and women BMI: 18.5 – 30.0 kg/m2	Phase I, open- label, rando mized , two- panel, two- way crosso ver study	16	NA	NA	NA		26.5 ^c (20- 47)	800 mg	No	LC- MS/MS (validat ed)	Nonco mpart mental					93293 (58063- 156136)	5301 (3130- 7320)	NA	T ½: 17.0 h	SD	93293 (58063- 156136)	5301 (3130 - 7320)	2.0	NA	T ½: 17.0h
								23.0 ^c (18- 47)												136472 (65681- 323551)			6993 (4050- 13100)	NA	T ½: 14.0 h	136472 (65681- 323551)
							26.5 ^c (20- 47)	86391 (58643- 146614)					4931 (3270- 6970)	NA	T ½: 13.7 h	86391 (58643- 146614)				4931 (3270 - 6970)			2.0	NA	T ½: 13.7h	
							23.0 ^c (18- 47)	145599 (72452- 294657)					7790 (4040- 13400)	NA	T ½: 14.2 h	145599 (72452- 294657)				7790 (4040 - 13400)			3.0	NA	T ½: 14.2h	
Italy (Cojuti; 2020)	HIV negative, SARS- CoV-2 positive man and women	Observa tional, retros pective, single -	30	COBI or RTV	NA	SARS- CoV- 2 patien ts	63 ^c (55- 70.5) ^e	800 mg	No	NA	LC- MS/MS (validat ed)	model ing	NA	9476.2 (7220.5,1 4835.4)	4960.2 (2015.0 ,7951.2)	Cl: 3.98 L/h (10. 1) ^d Vd: 88.4 lL	SD	NA	9476. 2 (7220 5- 14835 .4)	NA	4960. 2 (2015 .0- 7951. 2)	Cl: 3.98L/h (10.1) ^d Vd: 88.41L (7.8) ^d				

Italy (A. Calcagno; 2014)	HIV positive man and women	Randomized, multicentre, controlled study	10	LPV/RTV	NA	NA	39.6 ^b (34.3-45.8)	150 mg BID	Yes	NA	UPLC-MS/MS (validated)	NA	NA	NA	223	MD BID	NA	NA	NA	446	NA
Italy (Calcagno; 2013)	HIV positive man and women	Randomized, multicentre, controlled study	10	LPV/RTV (400/100 mg BID)	NA	NA	37 ^b (35-44)	150 mg QD	Yes	NA	HPLC-UV (validated)	Noncompartmental	4694 (3923-5516)	601 (491-689)	59 (39-64)	MD QD	9388 (7846-11032)	1202 (982-1378)	1.5 (1.3-3)	118 (78-128)	T _{1/2} : 9.2h Cl: 32.2L/h Vd: 387L
USA (Taiwo; 2013)	HIV positive man and women treatment-naive	Open-label study	25	DRV/RTV 800/100 mg QD	NA	NA	38 ^c (31-43) ^e	150 mg QD	Yes	Fed	LC-MS/MS (validated)	two-compartment model	3073	415	36.1	MD QD	6146	830	NA	72.2	T _{1/2} : 10.3h Cl: 42.5L/h Vd: 213L
Germany (Vourvachis; 2013)	HIV negative man and women BMI: 18-40 kg/m ²	Open-label, non-randomized, parallel-group study	6	NA	NA	normal renal function	60.2 ^b (54-68)	300 mg	No	Fasted	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	1348	355.6	NA	SD	1348	355.6	2.5	NA	T _{1/2} : 14.4h Cl: 110L/h
Germany (Abel; 2009)	HIV-negative man and women BMI: 18-30 kg/m ²	Open-label, non-randomized, single-centre, parallel-group study	8	NA	Acetylsalicylic acid alfuzosin, allopurinol bisoprolol furosemide hexahydrocortisol ibuprofen insulin metoprolol olmesartan pantoprazole, propranolol ramipril spironolactone Thiomiprin xipamide	Moderate hepatic impairment	58.4 ^b (52-66)	300 mg	No	NA	LC-MS/MS (validated)	Noncompartmental	AUC _{last} : 2621 AUC _{inf} : 2336	534 (50.0) ^d	NA	SD	AUC _{last} : 2621 AUC _{inf} : 2336	534 (50.0) ^d	2.81 (0.92) ^f	NA	T _{1/2} : 16.4 (2.09) ^f Cl: 129 (57.3) ^d

^aDose adjusted to 300mg, if necessary; ^bMean Age; ^cMedian Age; ^d(% CV); ^eInterquartile range (IQR); ^f(Standard Deviation; MD: Multiple Dose; SD: Single Dose; NA: not applicable; QD: once daily; BID: twice daily; ARV: antiretroviral; AUC: area under curve; C_{max}: Maximum concentration; C_{min}: Minimum concentration; T_{max}: Time to maximum concentration; 3TC: lamivudine; FTC: emtricitabine; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; DRV: darunavir; RTV: ritonavir; TPV: Tipranavir; LPV: lopinavir; ATV: atazanavir; SQV: saquinavir; AZT: Zidovudine;

4.7. REFERENCES

1. Aguiar RB, Leal MCC, Marques AP de O, Torres KMS, Tavares MTDB. Idosos vivendo com HIV – comportamento e conhecimento sobre sexualidade: revisão integrativa. *Ciênc saúde coletiva*. fevereiro de 2020;25(2):575–84.
2. HIVinfo, organizador. FDA Approval of HIV Medicines - A timeline with all the FDA approval dates for HIV medicines, categorized by drug class. [Internet]. [citado 12 de janeiro de 2022]. Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/infographics/fda-approval-hiv-medicines>
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION, organizador. HIV: from a devastating epidemic to a manageable chronic disease [Internet]. WHO; 2017 [citado 12 de janeiro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/10-year-review/chapter-hiv.pdf>
4. CANOC collaboration, Patterson S, Cescon A, Samji H, Chan K, Zhang W, et al. Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. *BMC Infect Dis*. dezembro de 2015;15(1):274.
5. Hogg R. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet*. julho de 2008;372(9635):293–9.
6. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. Okulicz JF, organizador. *PLoS ONE*. 18 de dezembro de 2013;8(12):e81355.
7. Smiley CL, Rebeiro PF, Cesar C, Belaunzaran-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, Padgett D, et al. Estimated life expectancy gains with antiretroviral therapy among adults with HIV in Latin America and the Caribbean: a multisite retrospective cohort study. *The Lancet HIV*. maio de 2021;8(5):e266–73.
8. UNAIDS. 2020 Global AIDS Update — Seizing the moment Tackling entrenched inequalities to end epidemics [Internet]. UNAIDS; 2020 [citado 12 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf
9. Calcagno A, Piconi S, Focà E, Nozza S, Carli F, Montrucchio C, et al. Role of Normalized T-Cell Subsets in Predicting Comorbidities in a Large Cohort of Geriatric HIV-Infected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1º de novembro de 2017;76(3):338–42.
10. DeVaughn S, Müller-Oehring EM, Markey B, Brontë-Stewart HM, Schulte T. Aging with HIV-1 Infection: Motor Functions, Cognition, and Attention – A Comparison with Parkinson’s Disease. *Neuropsychol Rev*. dezembro de 2015;25(4):424–38.
11. Belaunzaran-Zamudio PF, Caro-Vega Y, Giganti MJ, Castilho JL, Crabtree-Ramirez BE, Shepherd BE, et al. Frequency of non-communicable diseases in people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. Nunes BP, organizador. *PLoS ONE*. 17 de junho de 2020;15(6):e0233965.

12. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA Study. *Maturitas*. janeiro de 2013;74(1):54–60.
13. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Duong S, MaWhinney S, Kohrt WM, et al. Risk Factors for Falls in HIV-Infected Persons. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1º de dezembro de 2012;61(4):484–9.
14. Erlandson KM, Perez J, Abdo M, Robertson K, Ellis RJ, Koletar SL, et al. Frailty, Neurocognitive Impairment, or Both in Predicting Poor Health Outcomes Among Adults Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 1º de janeiro de 2019;68(1):131–8.
15. Li Y, Zou Y, Wang S, Li J, Jing X, Yang M, et al. A Pilot Study of the FRAIL Scale on Predicting Outcomes in Chinese Elderly People With Type 2 Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*. agosto de 2015;16(8):714.e7-714.e12.
16. Tassiopoulos K, Abdo M, Wu K, Koletar SL, Palella FJ, Kalayjian R, et al. Frailty is strongly associated with increased risk of recurrent falls among older HIV-infected adults. *AIDS*. 23 de outubro de 2017;31(16):2287–94.
17. Chary A, Nguyen NN, Maiton K, Holodniy M. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2 de dezembro de 2017;10(12):1329–52.
18. Schoen JC, Erlandson KM, Anderson PL. **Clinical pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older persons**. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. maio de 2013;9(5):573–88.
19. Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *J Intern AIDS Soc* [Internet]. fevereiro de 2020 [citado 31 de janeiro de 2022];23(2). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25449>
20. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clinical Infectious Diseases*. 1º de dezembro de 2011;53(11):1120–6.
21. Calcagno A, Moltó J, Borghetti A, Gervasoni C, Milesi M, Valle M, et al. Older Age is Associated with Higher Dolutegravir Exposure in Plasma and Cerebrospinal Fluid of People Living with HIV. *Clin Pharmacokinet*. agosto de 2020;60(1):103–9.
22. Tyrberg E, Edén A, Eriksen J, Nilsson S, Treutiger CJ, Thalme A, et al. Higher plasma drug levels in elderly people living with HIV treated with darunavir. Kumar S, organizador. *PLoS ONE*. 4 de fevereiro de 2021;16(2):e0246171.
23. PRISMA-P Group, Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. dezembro de 2015;4(1):1.
24. Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Rivero M, O’Leary A, et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgraduate Medicine*. 3 de abril de

2018;130(3):317–24.

25. Maciel RA, Klück HM, Durand M, Sprinz E. Comorbidity is more common and occurs earlier in persons living with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: A cross-sectional study. *International Journal of Infectious Diseases*. maio de 2018;70:30–5.
26. Daskapan A, Idrus LR, Postma MJ, Wilffert B, Kosterink JGW, Stienstra Y, et al. A Systematic Review on the Effect of HIV Infection on the Pharmacokinetics of First-Line Tuberculosis Drugs. *Clin Pharmacokinet*. junho de 2019;58(6):747–66.
27. Blanco JL, Whitlock G, Milinkovic A, Moyle G. HIV integrase inhibitors: a new era in the treatment of HIV. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 13 de junho de 2015;16(9):1313–24.
28. Podany AT, Scarsi KK, Pham MM, Fletcher CV. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(9):1085–107.
29. Vera JH, Jackson A, Dickinson L, Else L, Barber T, Mora-Peris B, et al. The pharmacokinetic profile of raltegravir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected individuals over 60 years of age. *HIV Clinical Trials*. fevereiro de 2015;16(1):39–42.
30. Cattaneo D, Puoti M, Sollima S, Moioli C, Foppa CU, Baldelli S, et al. Reduced raltegravir clearance in HIV-infected liver transplant recipients: An unexpected interaction with immunosuppressive therapy? *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1341–5.
31. Calza L, Colangeli V, Magistrelli E, Bussini L, Conti M, Ramazzotti E, et al. Plasma trough concentrations of darunavir/ritonavir and raltegravir in older patients with HIV-1 infection. *HIV Med*. agosto de 2017;18(7):474–81.
32. Johnson DH, Sutherland D, Acosta EP, Erdem H, Richardson D, Haas DW. Genetic and non-genetic determinants of raltegravir penetration into cerebrospinal fluid: A single arm pharmacokinetic study. *PLoS ONE* [Internet]. 2013;8(12). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L372133186&from=export>
33. Cattaneo D, Puoti M, Sollima S, Moioli C, Foppa CU, Baldelli S, et al. Reduced raltegravir clearance in HIV-infected liver transplant recipients: an unexpected interaction with immunosuppressive therapy? *J Antimicrob Chemother*. maio de 2016;71(5):1341–5.
34. Spinner CD, Wille F, Schwerdtfeger C, Thies P, Tanase U, Figura G, et al. Pharmacokinetics of chewed vs. swallowed raltegravir in a patient with AIDS and MAI infection: Some new conflicting data. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2015;12(1). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L602648978&from=export>
35. Patterson KB, Prince HA, Stevens T, Shaheen NJ, Dellon ES, Madanick RD, et al. Differential penetration of raltegravir throughout gastrointestinal tissue: Implications for eradication and cure. *AIDS*. 2013;27(9):1413–9.

36. Cottrell ML, Patterson KB, Prince HMA, Jones A, White N, Wang R, et al. Effect of HIV infection and menopause status on raltegravir pharmacokinetics in the blood and genital tract. *Antiviral Ther.* 2015;20(8):795–803.
37. Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Baldelli S, Fucile S, Meraviglia P, et al. Co-administration of raltegravir reduces daily darunavir exposure in HIV-1 infected patients. *Pharmacol Res.* 2012;65(2):198–203.
38. Calcagno A, Baietto L, Pagani N, Simiele M, Audagnotto S, D'Avolio A, et al. Voriconazole and atazanavir: A CYP2C19-dependent manageable drug-drug interaction. *Pharmacogenomics.* 2014;15(10):1281–6.
39. Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, Miller J, Kost JT, Stoltz R, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(12):4228–32.
40. Wenning LA, Friedman EJ, Kost JT, Breidinger SA, Stek JE, Lasseter KC, et al. Lack of a significant drug interaction between raltegravir and tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3253–8.
41. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):1079–85.
42. Taburet A-M, Sauvageon H, Grinsztejn B, Assuied A, Veloso V, Pilotto JH, et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1328–35.
43. Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, Brainard DM, Shen G, Ling KHJ, et al. Drug-Drug Interaction Studies between Hepatitis C Virus Antivirals Sofosbuvir/Velpatasvir and Boosted and Unboosted Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Healthy Volunteers. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):934–40.
44. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba ADM. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Clin Pharmacokinet.* novembro de 2013;52(11):981–94.
45. Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, Tracey H, Humphreys JE, Kanaoka E, et al. In Vitro Investigations into the Roles of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Disposition and Drug Interactions of Dolutegravir, a HIV Integrase Inhibitor. *Drug Metab Dispos.* fevereiro de 2013;41(2):353–61.
46. Dooley KE, Savic R, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N, Edward VA, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. *The Lancet HIV.* junho de 2020;7(6):e401–9.
47. Merli M, Galli L, Marinaro L, Ariaudo A, Messina E, Uberti-Foppa C, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir and rilpivirine in combination with simeprevir and sofosbuvir in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with liver cirrhosis. *J Antimicrob Chemother.* 1º de março de 2017;72(3):812–5.

48. Castellino S, Moss L, Wagner D, Borland J, Song I, Chen S, et al. Metabolism, Excretion, and Mass Balance of the HIV-1 Integrase Inhibitor Dolutegravir in Humans. *Antimicrob Agents Chemother.* agosto de 2013;57(8):3536–46.
49. Greener BN, Patterson KB, Prince HMA, Sykes CS, Adams JL, Dumond JB, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in the genital tract and colorectum of HIV-negative men after single and multiple dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1º de setembro de 2013;64(1):39–44.
50. Singh RP, Adkison K, Wolstenholme A, Hopking J, Wynne B. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Combination Tablets in Healthy Japanese Study Participants. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* setembro de 2021;10(9):985–93.
51. Courlet P, Stader F, Guidi M, Alves Saldanha S, Stoeckle M, Cavassini M, et al. Pharmacokinetic profiles of boosted darunavir, dolutegravir and lamivudine in aging people living with HIV. *AIDS.* 2019;34(1):103–8.
52. Markham A. Bictegravir: First Global Approval. *Drugs.* abril de 2018;78(5):601–6.
53. Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Bictegravir. *Current Opinion in HIV and AIDS.* julho de 2018;13(4):326–33.
54. Stader F, Courlet P, Decosterd LA, Battegay M, Marzolini C. Physiologically based pharmacokinetic modelling combined with Swiss HIV Cohort Study data supports no dose adjustment of bictegravir in elderly individuals living with HIV. *Clin Pharmacol Ther.* 31 de janeiro de 2021;
55. Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of bictegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *J Acquired Immune Defic Syndr.* 2017;75(1):61–6.
56. Tempestilli M, D’Avolio A, De Nicolò A, Agrati C, Antinori A, Cicalini S. Pharmacokinetics of bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in a gastrectomized patient with HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 12 de novembro de 2021;76(12):3320–2.
57. Wassner C, Bradley N, Lee Y. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. *J Int Assoc Providers AIDS Care [Internet].* 2020;19((Wassner C., chanie.wassner@nyulangone.org) Department of Pharmacy, NYU Langone Hospital, Brooklyn, NY, United States). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004675289&from=export>
58. Custodio JM, Chuck SK, Chu H, Cao H, Ma G, Flaherty J, et al. Lack of clinically important PK interaction between coformulated ledipasvir/sofosbuvir and rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *Pharmacol Res Perspect [Internet].* 2017;5(5). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618512077&from=export>
59. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-

eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology*. março de 2015;62(3):533–40.

60. Custodio JM, Fordyce M, Garner W, Vimal M, Ling KHJ, Kearney BP, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir alafenamide in HIV-uninfected subjects with severe renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5135–40.

61. de Béthune M-P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989–2009). *Antiviral Research*. janeiro de 2010;85(1):75–90.

62. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical Pharmacokinetics of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Clinical Pharmacokinetics. 2001;40(12):893–905.

63. Di Perri G, Green B, Morrish G, Hill A, Faetkenheuer G, Bickel M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine 400 mg once daily in treatment-naïve patients. *HIV Clin Trials*. junho de 2013;14(3):92–8.

64. Sanford M. Rilpivirine: *Drugs*. março de 2012;72(4):525–41.

65. Calcagno A, Trentalange A, Simiele M, Marinaro L, Patti F, Tettoni MC, et al. Rilpivirine pharmacokinetics in 3 HIV-positive patients with liver cirrhosis concomitantly receiving pantoprazole. *Ther Drug Monit*. 2015;37(5):695–6.

66. Lamorde M, Walimbwa S, Byakika-Kibwika P, Katwere M, Mukisa L, Sempa JB, et al. Steady-state pharmacokinetics of rilpivirine under different meal conditions in HIV-1-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(5):1482–6.

67. Begley R, Das M, Zhong L, Ling J, Kearney BP, Custodio JM. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide when coadministered with other hiv antiretrovirals. *J Acquired Immune Defic Syndr*. 2018;78(4):465–72.

68. Dickinson L, Yapa HM, Jackson A, Moyle G, Else L, Amara A, et al. Plasma tenofovir, emtricitabine, and rilpivirine and intracellular tenofovir diphosphate and emtricitabine triphosphate pharmacokinetics following drug intake cessation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6080–6.

69. Mathias A, Menning M, Wisner L, Wei X, Dave A, Chuck S, et al. Bioequivalence of the emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen. *J Bioequivalence Bioavailab*. 2012;4(7):100–5.

70. Deeks ED. Doravirine: First Global Approval. *Drugs*. outubro de 2018;78(15):1643–50.

71. Ankrom W, Yee KL, Sanchez RI, Adedoyin A, Fan L, Marbury T, et al. Severe renal impairment has minimal impact on doravirine pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018;62(8). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232282/>

72. Behm MO, Yee KL, Fan L, Fackler P. Effect of gender and age on the relative

bioavailability of doravirine: results of a Phase I trial in healthy subjects. *Antiviral Ther.* 2017;22(4):337–44.

73. Anderson MS, Gilmartin J, Cilissen C, De Lepeleire I, Van Bortel L, Dockendorf MF, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. *Antiviral Ther.* 2015;20(4):397–405.

74. Kakuda T, Sekar V, Vis P, Coate B, Ryan R, Anderson D, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Darunavir and Etravirine in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced Patients in the Gender, Race, and Clinical Experience (GRACE) Trial. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:186987.

75. Kakuda TN, Leopold L, Timmers M, Van De Castele T, Hillewaert V, Tomaka FL, et al. Bioavailability and bioequivalence of a darunavir 800-mg tablet formulation compared with the 400-mg tablet formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(9):805–16.

76. Cojutti PG, Londero A, Della Siega P, Givone F, Fabris M, Biasizzo J, et al. Comparative Population Pharmacokinetics of Darunavir in SARS-CoV-2 Patients vs. HIV Patients: The Role of Interleukin-6. *Clin Pharmacokinet.* outubro de 2020;59(10):1251–60.

77. Ruela Corrêa JC, D'Arcy DM, dos Reis Serra CH, Nunes Salgado HR. Darunavir: A Critical Review of Its Properties, Use and Drug Interactions. *Pharmacology.* 2012;90(1–2):102–9.

78. Kanmogne G, Woollard S. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *DDDT.* outubro de 2015;5447.

79. Perry CM. Maraviroc: A Review of its Use in the Management of CCR5-Tropic HIV-1 Infection. *Drugs.* junho de 2010;70(9):1189–213.

80. Dufty NE, Gilleran G, Hawkins D, Else LJ, Taylor S. Pharmacokinetic interaction of maraviroc with tacrolimus in a patient coinfecting with HIV and hepatitis B virus following hepatic transplant due to hepatocellular carcinoma. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):972–4.

81. Vourvahis M, Fang J, Checchio T, Milton A, Weatherley B, McFadyen L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of maraviroc in HIV-negative subjects with impaired renal function. *HIV Clin Trials.* 2013;14(3):99–109.

82. Abel S, Russell D, Taylor-Worth RJ, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(SUPPL. 1):27–37.

83. Zhang J, Hayes S, Sadler BM, Minto I, Brandt J, Piscitelli S, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-infected treatment-naive patients. *Br J Clin Pharmacol.* setembro de 2015;80(3):502–14.

84. Elliot ER, Wang X, Singh S, Simmons B, Vera JH, Miller RF, et al. Increased Dolutegravir Peak Concentrations in People Living With Human Immunodeficiency Virus Aged 60 and Over, and Analysis of Sleep Quality and Cognition. *Clin Infect Dis.* 1º de

janeiro de 2019;68(1):87–95.

85. Calcagno A, Trunfio M, D'Avolio A, Di Perri G, Bonora S. The impact of age on antiretroviral drug pharmacokinetics in the treatment of adults living with HIV. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 3 de junho de 2021;17(6):665–76.
86. Crawford KW, Spritzler J, Kalayjian RC, Parsons T, Landay A, Pollard R, et al. Age-Related Changes in Plasma Concentrations of the HIV Protease Inhibitor Lopinavir. *AIDS Research and Human Retroviruses*. junho de 2010;26(6):635–43.
87. Daskapan A, Tran QTD, Cattaneo D, Gervasoni C, Resnati C, Stienstra Y, et al. Darunavir Population Pharmacokinetic Model Based on HIV Outpatient Data. *Ther Drug Monit*. fevereiro de 2019;41(1):59–65.
88. Fulco PP, Leibrand Kaczmar CR, Gomes D, Smith T. Successful use of once-daily high-dose darunavir and dolutegravir in multidrug-resistant HIV. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(2):394–6.
89. Lanzafame M, Lattuada E, Rigo F, Ferrari A, Hill A, Vento S. Efficacy of a reduced dose of darunavir/ritonavir in a cohort of antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients: a medium-term follow-up. *J Antimicrob Chemother*. fevereiro de 2015;70(2):627–30.
90. Soon GH, Shen P, Yong E-L, Pham P, Flexner C, Lee L. Pharmacokinetics of darunavir at 900 milligrams and ritonavir at 100 milligrams once daily when coadministered with efavirenz at 600 milligrams once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. julho de 2010;54(7):2775–80.
91. Yu CY, Campbell SE, Sponseller CA, Small DS, Medlock MM, Morgan RE. Steady-state pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and pitavastatin when co-administered to healthy adult volunteers. *Clin Drug Invest*. 2014;34(7):475–82.
92. Patterson KB, Prince HA, Stevens T, Shaheen NJ, Dellon ES, Madanick RD, et al. Differential penetration of raltegravir throughout gastrointestinal tissue: Implications for eradication and cure. *AIDS*. 2013;27(9):1413–9.
93. Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, Miller J, Kost JT, Stoltz R, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(12):4228–32.
94. Calcagno A, Baietto L, Pagani N, Simiele M, Audagnotto S, D'Avolio A, et al. Voriconazole and atazanavir: A CYP2C19-dependent manageable drug-drug interaction. *Pharmacogenomics*. 2014;15(10):1281–6.
95. Cottrell ML, Patterson KB, Prince HMA, Jones A, White N, Wang R, et al. Effect of HIV infection and menopause status on raltegravir pharmacokinetics in the blood and genital tract. *Antiviral Ther*. 2015;20(8):795–803.
96. Spinner CD, Wille F, Schwerdtfeger C, Thies P, Tanase U, Figura G, et al. Pharmacokinetics of chewed vs. swallowed raltegravir in a patient with AIDS and MAI infection: Some new conflicting data. *AIDS Res Ther [Internet]*. 2015;12(1). Disponível

em:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L602648978&from=export>

97. Taburet A-M, Sauvageon H, Grinsztejn B, Assuied A, Veloso V, Pilotto JH, et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1328–35.
98. Moltó J, Valle M, Back D, Cedeño S, Watson V, Liptrott N, et al. Plasma and intracellular (peripheral blood mononuclear cells) pharmacokinetics of once-daily raltegravir (800 milligrams) in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):72–5.
99. Crauwels HM, van Heeswijk RPG, Buelens A, Stevens M, Boven K, Hoetelmans RMW. Impact of Food and Different Meal Types on the Pharmacokinetics of Rilpivirine: The Journal of Clinical Pharmacology. *The Journal of Clinical Pharmacology*. agosto de 2013;53(8):834–40.
100. FDA, organizador. BIKTARVY: Highlights of prescribing information. [Internet]. 2018 [citado 26 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210251s000lbl.pdf
101. Cimino C, Binkley A, Swisher R, Short WR. Antiretroviral considerations in HIV-infected patients undergoing bariatric surgery. *J Clin Pharm Ther*. dezembro de 2018;43(6):757–67.
102. Deeks ED. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. novembro de 2018;78(17):1817–28.

Supplemental table S1 – Studies quality for DTG.

Articles	Questions																Risk of bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Mogalian, 2018	-	24/237	-	NA	-	+	24	-	+	+/-	14	Non compartmental	+	+	+	7	Medium
Begley, 2018	-	10/98	-	NA	+	-	24	-	+	-	16	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Merli, 2017	-	9	0	+	-	-	C _{through}	-	+	-	1	-	-	-	-	0	High
Courlet, 2019	+	3/19	+	-	+	+	24	-	-	-	11	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Fulco, 2019	-	1	+	1	-	-	C _{through}	+	-	-	2	-	-	-	NA	0	High
Giacomelli, 2020	-	1	+	-	-	-	C _{through}	-	-	+/-	1	-	-	-	NA	0	High
Greener, 2013	-	12	-	NA	+	+	24	-	+	+	11	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Lanzafame, 2016	-	1	+	0	-	-	C _{through}	-	+	-	10	-	-	-	NA	0	High
Min, 2011	-	9/35	+	-	+	-	-	-	+	-	-	Non compartmental	+	+	+	2	High
Song, 2011	-	30	+	NA	+	+	24	-	+	+	8	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Walimbwa, 2019	-	48	+	NA	+	+	24	-	+	+	8	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Song, 2014	-	30	+	NA	+	+	24	-	+	+	8	Non compartmental	+	+	+	6	Low
Song, 2013	-	12	+	NA	+	+	24	-	+	+	8	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Adams, 2013	-	19	+	NA	+	+	24	+	+	+	12	Non compartmental	+	+	+	1	Low
Blackman, 2020	-	1	+	1	-	-	24	-	+	-	2	Non compartmental	+	+	NA	0	High
Brooks, 2017	-	1	+	1	-	-	24	+	+	+	5	Non compartmental	+	+	NA	0	Medium
Castellino, 2013	-	6	+	NA	+	+	72	+	+	+	15	Non compartmental	+	+	NA	0	Low
Dooley, 2020	-	60	+	0	+	+	24	-	+	+	8	Population pharmacokinetic	-	-	+	0	Medium
Elliot, 2019	-	40	+	-	+	+	24	-	+	-	8	Non compartmental	+	+	NA	5	Medium
Calcagno, 2020	-	207	+	-	+	+	0.5–4 h and 21–27 h after drug intake	-	+	-	2	-	-	+	+	0	High
Singh, 2021	-	12	+	NA	+	+	72	-	+	+	15	Non compartmental	+	+	NA	0	Low

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/ μ L or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = C_{max} calculation, 14 =

pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–24 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and ≥ 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC ≤ (0–24 h) and ≥ 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC ≤ (0–24 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC ≤ (0–24 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).NA = not applicable

Supplemental table S2 – Studies quality for RAL.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Mogalian, 2018	-	30/237	-	NA	NA	+	12	-	+	+/-	14	Non compartmental	+	+	+	7	High
Anderson, 2008	-	20	+	NA	+	+	12	-	+	+	12	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Iwamoto (CID 2008) - Study I	-	12	+	NA	+	+	12	-	+	+	11	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Iwamoto (AAC 2008) - Study I	-	14	+	NA	+	+	12	-	+	+	12	Non compartmental	+	+	+	2	Medium
Iwamoto (AAC 2008) - Study II	-	14	+	NA	+	+	12	-	+	+	12	Non compartmental	+	+	+	2	Medium
Johnson, 2013	-	40	+	NA	+	+	12	-	+	+/-	9	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Calza, 2017	+	42/88	+	0	+	+	C _{trough}	-	+	+	1	-	-	-	+	0	Medium
Moltó, 2011	-	5	+	0	-	-	24	-	+	+	13	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Taburet, 2015	-	46	+	1	+	+	12	+	+	+	10	Non compartmental	+	+	+	9	Low
Vera, 2015	-	18	+	0	+	+	12	-	+	+	13	Non compartmental	+	+	NA	0	Low
Wang, 2011	-	6	+	NA	+	+	48	-	+	+	14	Non compartmental	+	+	NA	0	Low
Weiner, 2014	-	21	+	NA	+	+	12	-	+	+	9	Non compartmental	+	+	+	5	Low
Wenning, 2008 - Study A	-	10	+	NA	+	+	12	-	-	+	12	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Wenning, 2009	-	27/57	+	NA	+	+	120	-	+	+	19	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Pau, 2012	-	1	+	1	-	-	C _{through}	-	-	-	5	-	-	-	NA	0	High

Calcagno, 2014	-	1/4	+	0	-	-	24	+	-	-	8	-	+	+	NA	0	High
Cattaneo, 2012	-	31/53	+	0	-	-	6	+	+	+	7	Limited sampling strategy (algorithm)	+	+	+	0	Medium
Cattaneo, 2016	-	17	+	+	-	+	4	-	+	+	5	Limited sampling strategy (algorithm)	+	+	+	0	Medium
Cottrell, 2015	-	13/18	+	-	+	+	12	-	+	-	9	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Feng, 2019 - Trial 1	-	10	+	NA	+	+	72		+	-	-	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Spinner, 2015	-	1	+	1	-	+	12		+	-	6	-	+	-	NA	0	High
Patterson, 2013	-	15	+	NA	+	+	12	-	+	-	8	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Cattaneo, 2015	-	1	+	0	-	-	12	-	-	-	6	Algorithm	+	-	NA	0	High

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/ μ L or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = Cmax calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–12 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–12 h) and \geq 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC \leq (0–12 h) and \geq 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–12 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC \leq (0–12 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC \leq (0–12 h) and < 5 plasma samples = not provided (-). NA = not applicable

Supplemental table S3 – Studies quality for TAF.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Mogalian, 2018	-	24/237	+	NA	-	+	24	+	+	+/-	14	Non compartmental	+	+	+	7	Medium
Agarwall, 2015	-	100	-	NA	+	-	8	+	+	-	10	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Begley, 2018	-	98	-	NA	+	-	24	-	+	-	16	Non compartmental	+	+	+	4	Medium
Custodio, 2017	-	42	+	NA	+	+	24	+	+	-	17	Non compartmental	+	+	+	0	Low

Custodio, 2016	-	13/27	+	NA	+	+	144	+	+	+	21	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Tempestilli, 2021	-	1	+	0	-	-	24	-	+	-	6	-	+	+	NA	0	High

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/ μ L or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = Cmax calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–24 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and \geq 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC \leq (0–24 h) and \geq 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC \leq (0–24 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC \leq (0–24 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).
NA = not applicable

Supplemental table S4 – Studies quality for DRV.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical				Endpoints/follow-up				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Mogalian, 2018	-	30/237	-	NA	NA	+	24	-	+	+/-	14	Non compartmental	+	+	+	7	High
Begley, 2018	-	10/98	-	NA	+	-	24	-	+	-	16	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Patterson, 2011	-	8	+	NA	+	+	12	-	+	-	10	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Brown, 2012	-	13	+	NA	+	+	12	-	+	+	7	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Cojutti, 2020	+	55	-	-	-	+	0 and 2	-	+	-	2	Population pharmacokinetic	+	+	+	0	High
Courlet, 2019	+	5/19	+	-	+	+	24	-	-	-	11	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Ebrahim, 2020	-	28	-	0	+	+	24	-	+	+	9	Non compartmental	+	+	+	11	Medium
Fulco, 2019	-	1	+	1	-	-	C _{through}	+	-	-	2	-	-	-	NA	0	High
Suliman, 2017	-	1	+	1	-	-	Sparse sampling	+	-	-	10	Population pharmacokinetic	-	-	NA	0	High
Giacomelli, 2020	-	1	+	-	-	-	C _{through}	-	-	+/-	1	-	-	-	NA	0	High

Huang, 2016	-	2/13	+	-	+	+	-	-	-	+	1	-	-	-	NA	0	High
Kakuda, 2014	-	160	+	NA	+	+	72	+	+	+/-	15	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Minh, 2018	-	15	+	-	+	+	24	-	-	+/-	6	Non compartmental	+	+	+	0	High
MacBrayne, 2014	-	1	+	0	-	-	C _{through}	-	-	-	1	-	-	-	NA	0	High
Majeed, 2019	-	16	+	NA	+	+	96	-	+	+	18	Non compartmental	+	+	+	1	Low
Mathias, 2008	-	33	+	NA	+	+	12	-	+	+	15	Non compartmental	+	+	+	11	Low
Soon, 2010	-	12	+	NA	+	+	12	-	+	+	13	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Yu, 2014	-	28	+	NA	+	+	24	-	+	+	12	Non compartmental	+	+	+	1	Low
Sekar, 2010	-	16	+	NA	+	-	12	-	+	-	12	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Sekar, 2010	-	18	+	NA	+	-	12	-	+	-	11	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Sekar, 2008	-	18	+	NA	+	+	12	+/-	+	-	11	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Calza, 2017	+	46/88	+	0	+	+	C _{through}	-	+	+	1	-	-	-	+	0	Medium
Moltó, 2011	-	15	+	0	-	-	12	+/-	+	+	8	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Cattaneo, 2012	-	31/53	+	0	-	-	6	+	+	+	7	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Lanzafame, 2015	-	26	+	5	-	-	C _{through}	-	-	-	1	NA	-	-	+	0	High
Curran, 2014	-	2	+	0	-	-	12	-	+	-	8	Non compartmental	+	+	NA	0	Medium

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/ μ L or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = C_{max} calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–24 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and \geq 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC \leq (0–24 h) and \geq 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC \leq (0–24 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC \leq (0–24 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).

NA = not applicable

Supplemental table S5 – Studies quality for RIL.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	

Begley, 2018	-	34/98	-	NA	+	-	24	-	+	-	16	Non compartmental	+	+	+	2	Medium
Custodio, 2017	-	42	+	NA	+	+	24	+	+	-	17	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Lamorde, 2015	-	15	+	0	+	+	24	+	+	+	10	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Mathias, 2008	-	36	+	NA	+	+	192	+	+	+	28	Non compartmental	+	+	+	2	Low
McGowan, 2016	-	36	+	NA	+	+	168 dias	+	+	+	13	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Merli, 2017	-	9	+	0	-	-	C _{through}	-	+	-	1	NA	-	-	-	0	High
Bekker, 2020	-	136	+	NA	+	-	C _{through}	+	+	+	12	NA	-	-	-	14	High
Custodio, 2013	-	24	+	NA	+	+	192	+	+	+	26	Non compartmental	+	+	+	1	Low
Dickinson, 2015	-	18	-	NA	+	-	216	-	+	+	16	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Calcagno, 2015	-	3	+	0	-	-	24	-	+	-	8	Non compartmental	+	+	NA	0	Medium

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/ μ L or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = C_{max} calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–24 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and ≥ 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC \leq (0–24 h) and ≥ 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–24 h) and < 5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC \leq (0–24 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC \leq (0–24 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).

NA = not applicable

Supplemental table S6 – Studies quality for ETR.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Gagliardini, 2014	-	2	+	+	-	+	12	-	+	-	7	-	+	+	NA	0	High
Kakuda, 2012	-	18	+	NA	+	+	12	-	+	-	9	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Kakuda, 2014	-	15/27	+	NA	+	+	12	-	+	-	10	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Kakuda, 2012	-	18	-	NA	+	+	12	-	+	-	9	Non compartmental	+	+	+	2	Medium
Schöller-Gyüre, 2009	-	30	+	NA	+	+	12	-	+	-	10	Non compartmental	+	+	+	14	Medium
Patterson, 2011	-	2	+	NA	+	+	12	-	+	-	10	Non compartmental	+	+	+	0	Medium

Anderson, 2008	-	20	+	NA	+	+	12	-	+	+	12	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Brown, 2012	-	13	+	NA	+	+	12	-	+	+	7	Non compartmental	+	+	+	1	Medium
Di Perri, 2013	+	71/157	n	+	-	-	-	-	-	-	-	Population PK model	+	+	+	at least 8	High
Ford, 2012	-	12	+	NA	+	+	24	-	+	+	7	Non compartmental	+	+	+	2	Medium

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/μL or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = Cmax calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–12 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–12 h) and ≥ 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC ≤ (0–12 h) and ≥ 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–12 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC ≤ (0–12 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC ≤ (0–12 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).
NA = not applicable

Supplemental table S7 – Studies quality for DOR.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Anderson, 2015	-	50	+	NA	+	+	72	+	+	-	14	Non compartmental	+	+	+	2	Medium
Ankrom, 2018	-	16	+	NA	+	+	72	+	+	-	11	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Behm, 2017	+	36	+	NA	+	+	72	+	+	-	15	Non compartmental	+	+	+	0	Low

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/μL or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = Cmax calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–72 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–72 h) and ≥ 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC ≤ (0–72 h) and ≥ 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–72 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC ≤ (0–72 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC ≤ (0–72 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).
NA = not applicable

Supplemental table S8 – Studies quality for BIC.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Anderson, 2015	-	50	+	NA	+	+	72	+	+	-	14	Non compartmental	+	+	+	2	Medium
Ankrom, 2018	-	16	+	NA	+	+	72	+	+	-	11	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Behm, 2017	+	36	+	NA	+	+	72	+	+	-	15	Non compartmental	+	+	+	0	Low

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/ μ L or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = Cmax calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–72 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–72 h) and \geq 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC \leq (0–72 h) and \geq 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–72 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC \leq (0–72 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC \leq (0–72 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).

NA = not applicable

Supplemental table S9 – Studies quality for MVC.

Articles	Questions																Risk of Bias
	Participants				Study design				Bioanalytical		Endpoints/follow-up						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Pau, 2012	-	1	+	1	-	-	C _{through}	-	-	-	5	-	-	-	NA	0	High
Calgano, 2013	-	10	+	0	-	-	24	-	+	-	8	Non compartmental	+	+	NA	0	Medium
Taiwo, 2013	-	24	+	0	-	-	Random samples	-	+	+	-	Model based	+	+	NA	0	High
Vourvahis, 2013	-	6/30	+	NA	+	+	72	-	+	-	12	Non compartmental	+	+	+	0	Medium
Vourvahis, 2019 - Study 2	-	47	+	NA	+	+	12	-	+	+	9	Non compartmental	+	+	+	0	Low

Vourvahis, 2019 - Study 1	-	174	+	-	+	+	12	-	+	+	12	-	-	-	-	0	High
Abel, 2008	-	116	+	NA	+	+	12	-	+	-	10	Probably noncompartmental	+	+	+	0	Medium
Abel, 2008	-	8/24	+	NA	+	+	72	+	+	+	14	Non compartmental	+	+	+	0	Low
Brown, 2011	-	14	+	NA	+	+	12	-	+	+	7	Non compartmental	+	+	+	2	Low
Dufty, 2013	-	1	+	0	-	-	12	-	-	-	8	-	+	+	NA	0	High
Calgano, 2014	-	10	+	0	-	-	11,6	-	+	-	1	-	-	-	NA	0	High

1 = Both elderly and young adults groups included, 2 = total sample size, 3 = HIV confirmation test described or stable antiretroviral treatment, 4 = number of participants with CD4+ < 200 cells/ μ L or CD4% < 12, 5 = report or exclusion criteria of PK-altering morbidities, 6 = assessment of interacting co-medication, 7 = Sampling time (h), 8 = report DOT, 9 = Validated analytical determination, 10 = Specimen handling described, 11 = Number of plasma samples, 12 = AUC calculation, 13 = Cmax calculation, 14 = pharmacokinetic data stratified per arm, 15 = Number of participants lost to follow up or died.

The score was assigned based on AUC calculation: (1) Model-based and AUC > (0–12 h) = present (+); (2) noncompartmental and AUC > (0–12 h) and \geq 5 plasma samples = present (+); (3) noncompartmental and AUC \leq (0–12 h) and \geq 5 plasma samples = incomplete (+/-); (4) noncompartmental and AUC > (0–12 h) and <5 plasma samples = incomplete (+/-); (5) model-based and AUC \leq (0–12 h) = incomplete (+/-); (6) noncompartmental and AUC \leq (0–12 h) and < 5 plasma samples = not provided (-).

NA = not applicable

Supplemental table S10 - Search strategy according to database.

Database	Search Strategy
Pubmed	<p>(pharmacokinetic[Title/Abstract] OR pharmacokinetics[Title/Abstract] OR pharmacokinetics[MeSH Terms] OR "therapeutic drug monitoring"[Title/Abstract]) AND (dolutegravir[Title/Abstract] OR "(4R,9aS)-5-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-anthracene-7-carboxylic acid-2,4 difluorobenzylamide"[Title/Abstract] OR "GSK 1349572A"[Title/Abstract] OR "GSK-1349572"[Title/Abstract] OR GSK1349572A[Title/Abstract] OR "S-GSK1349572"[Title/Abstract] OR Tivicay[Title/Abstract] OR "dolutegravir sodium"[Title/Abstract] OR "dolutegravir sodium monohydrate"[Title/Abstract] OR darunavir[Title/Abstract] OR darunavir[MeSH Terms] OR etravirine[Title/Abstract] OR "4-((6-amino-5-bromo-2-((4-cyanophenyl)amino)-4-pyrimidinyl)oxy)-3,5-dimethyl-benzonitrile"[Title/Abstract]" OR Intelence[Title/Abstract] OR R165335[Title/Abstract] OR TMC 125[Title/Abstract] OR "TMC-125"[Title/Abstract] OR "TMC125 cpd"[Title/Abstract] OR rilpivirine[Title/Abstract] OR rilpivirine[MeSH Terms] OR tipranavir[Title/Abstract] OR "3'-((1R)-1-((6R)-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-2h-pyran-3-yl)propyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide"[Title/Abstract] OR Aptivus[Title/Abstract] OR "PNU 140690"[Title/Abstract] OR "PNU-140690"[Title/Abstract] OR "tipranavir, (R-(R*,R*))-isomer"[Title/Abstract] OR "tipranavir, (S-(R*,R*))-isomer"[Title/Abstract] OR "tipranavir, (S-(R*,S*))-isomer" [Title/Abstract] OR "tipranavir, (R-(R*,S*))-isomer"[Title/Abstract] OR maraviroc[Title/Abstract] OR maraviroc[MeSH Terms] OR raltegravir[Title/Abstract] OR raltegravir[MeSH Terms] OR fostemsavir[Title/Abstract] OR "(3-((4-Benzoyl-1-piperazinyl)(oxo)acetyl)-4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo(2,3-c)pyridin-1-yl)methyl dihydrogen phosphate"[Title/Abstract] OR "[3-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoacetyl]-4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)methyl dihydrogen phosphate" [Title/Abstract] OR "BMS-663068"[Title/Abstract] OR "ibalizumab-uiyk"[Title/Abstract] OR "Hu-5A8"[Title/Abstract] OR "TMB-355"[Title/Abstract] OR "TNX-355"[Title/Abstract] OR Trogarzo[Title/Abstract] OR ibalizumab [Title/Abstract] OR cobicistat[Title/Abstract] OR cobicistat[MeSH Terms] OR doravirine[Title/Abstract] OR "MK-1439"[Title/Abstract] OR Pifeltro[Title/Abstract] OR bictegravir[Title/Abstract] OR "GS-9883"[Title/Abstract] OR "tenofovir alafenamide"[Title/Abstract] OR vemlidy[Title/Abstract] OR elvitegravir[Title/Abstract] OR "GS 9137"[Title/Abstract] OR "GS-9137"[Title/Abstract] OR GS9137[Title/Abstract] OR "JTK-303"[Title/Abstract] OR JTK303[Title/Abstract] OR Vitekta[Title/Abstract]) AND (HIV[Title/Abstract] OR AIDS[Title/Abstract])</p>
BVS	<p>(pharmacokinetic OR pharmacokinetics OR "therapeutic drug monitoring") AND (dolutegravir OR "(4R,9aS)-5-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-anthracene-7-carboxylic acid-2,4 difluorobenzylamide" OR GSK1349572A OR "S-GSK1349572" OR Tivicay OR "dolutegravir sodium" OR "dolutegravir sodium monohydrate" OR darunavir OR etravirine OR "4-((6-amino-5-bromo-2-((4-cyanophenyl)amino)-4-pyrimidinyl)oxy)-3,5-dimethyl-benzonitrile" OR Intelence OR R165335 OR TMC 125 OR "TMC-125" OR "TMC125 cpd" OR rilpivirine OR tipranavir OR "3'-((1R)-1-((6R)-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-2h-pyran-3-yl)propyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide" OR Aptivus OR "PNU 140690" OR "PNU-140690" OR "tipranavir, (R-(R*,R*))-isomer" OR "tipranavir, (S-(R*,R*))-isomer" OR "tipranavir, (S-(R*,S*))-isomer" OR "tipranavir, (R-(R*,S*))-isomer" OR maraviroc OR raltegravir OR fostemsavir OR "(3-((4-Benzoyl-1-piperazinyl)(oxo)acetyl)-4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo(2,3-c)pyridin-1-yl)methyl dihydrogen phosphate" OR "[3-[2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoacetyl]-4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)methyl dihydrogen phosphate" OR "BMS-663068" OR "ibalizumab-uiyk" OR "Hu-5A8" OR "TMB-355" OR "TNX-355" OR Trogarzo OR ibalizumab OR cobicistat OR doravirine OR "MK-1439" OR Pifeltro OR bictegravir OR "GS-9883" OR</p>

"tenofovir alafenamide" OR veklidy OR elvitegravir OR "GS 9137" OR "GS-9137" OR GS9137 OR "JTK-303" OR JTK303 OR Vitekta) AND (HIV OR AIDS)

Embase

((pharmacokinetic OR pharmacokinetics OR "therapeutic drug monitoring") AND (dolutegravir OR GSK1349572A OR "S-GSK1349572" OR Tivicay OR "dolutegravir sodium" OR "dolutegravir sodium monohydrate" OR darunavir OR etravirine OR Intelence OR R165335 OR TMC 125 OR "TMC-125" OR "TMC125 cpd" OR rilpivirine OR tipranavir OR Aptivus OR "PNU 140690" OR "PNU-140690" OR maraviroc OR raltegravir OR fostemsavir OR "BMS-663068" OR "ibalizumab-uiyk" OR "Hu-5A8" OR "TMB-355" OR "TNX-355" OR Trogarzo OR ibalizumab OR cobicistat OR doravirine OR "MK-1439" OR Pifeltro OR bictegravir OR "GS-9883" OR "tenofovir alafenamide" OR veklidy OR elvitegravir OR "GS 9137" OR "GS-9137" OR GS9137 OR "JTK-303" OR JTK303 OR Vitekta) AND (HIV OR AIDS)):ab,ti

5. DISCUSSÃO

Até onde sabemos, essa é a primeira revisão sobre a farmacocinética de medicamentos ARV em idosos que usou uma abordagem sistemática. Foram incluídas informações acerca de indivíduos de 18 a 49 anos a fim de identificar diferenças entre a farmacocinética dos ARV em adultos jovens versus idosos. Neste estudo identificamos como idosos aqueles indivíduos com idade igual ou maior que 50 anos. Esta escolha foi baseada em estudos com PVHIV que mostraram que indivíduos a partir de 50 anos têm características de pessoa idosa, como o surgimento precoce e mais frequente de comorbidades e fatores de risco cardiovasculares (FONTELA et al., 2018; GUARALDI et al., 2011; MACIEL et al., 2018)

Esta revisão sistemática mostra que apesar dos 89 estudos farmacocinéticos selecionados, apenas quatro artigos realizam de fato a avaliação de parâmetros farmacocinéticos em adultos jovens (idade entre 18 e 49 anos) e adultos idosos (idade ≥ 50 anos) em um mesmo estudo. Assim, apenas os ARV etravirina (ETR), darunavir (DRV), dolutegravir (DTG) e raltegravir (RAL) possuem resultados de comparação de seus parâmetros farmacocinéticos para ambos os grupos em um mesmo artigo.

No caso da ETR (tabela 5), dois estudos de comparação entre adultos jovens e idosos foram realizados, sendo eles: Kakuda e colaboradores (2012) e Di Perri e colaboradores (2013), em que, resultados discordantes foram encontrados. Kakuda et al. (2012) encontraram valores elevados de ASC e concentração inicial (C₀) para os idosos tanto em análise univariada como em análise multivariada ajustada com ajuste por raça, idade, sexo, peso uso de TDF e uso de ETR ($p=0,029$ e <0.023 , respectivamente). Enquanto que Di Perri et al. (2013) não observou correlação entre ASC e C₀ com o avanço da idade. Essa discrepância de resultados pode ter ocorrido pela diferença nas faixa-etárias selecionadas para os dois estudos, principalmente em relação à faixa-etária mais velha. Isto porque, no estudo de Kakuda e colaboradores (2012) esta se encontra acima dos 65 anos, já no estudo de Di Perri e colaboradores (2013) a faixa-etária mais velha é a de 55 a 65 anos, ficando muito similar à faixa-etária mediana (50 a 65 anos) do estudo de Kakuda e colaboradores (2012). Este fator pode ter contribuído para que não se observasse diferença entre os grupos no estudo de Di Perri e colaboradores (2013). No entanto, ainda que tenha encontrado diferença significativa entre jovens e idosos, Kakuda et al. (2012) discutem não haver efeito clinicamente relevante da idade na farmacocinética da etravirina.

Em relação ao DRV (tabela 8), também foram obtidos dois estudos que realizam comparação entre adultos jovens e idosos, sendo eles: Kakuda e colaboradores (2012) e

Calza e colaboradores (2017). No primeiro, em análise univariada, não foi observada influência da idade na ASC e C₀ (KAKUDA et al., 2012). No entanto, em uma análise multivariada, com ajuste por raça, idade, sexo, peso uso de TDF e uso de ETR, foi observada uma correlação significativa entre valores elevados de ASC e C₀ e a idade avançada ($p=0,005$ e <0.001 , respectivamente), assim como o sexo feminino também se apresentou relacionado à valores elevados de ASC e C₀ ($p=0.011$ e <0.002 , respectivamente) (KAKUDA et al., 2012). Já no segundo estudo, observou-se uma C_{min} significativamente maior ($p = 0.004$) em idosos em comparação com indivíduos jovens. Além disso, C_{min} também permaneceu significativamente maior nos idosos do que nos jovens quando os indivíduos foram estratificados em relação ao sexo (CALZA et al., 2017). Segundo o autor, este resultado está de acordo com um estudo realizado para o lopinavir (um inibidor de protease assim como o darunavir), onde observou-se que a idade avançada estava associada a uma C_{min} de lopinavir significativamente mais alta (7973 ng/mL em idosos versus 2.700 ng/mL em jovens; $p = 0,041$) (CRAWFORD et al., 2010). Assim como a idade avançada foi associada negativamente com a depuração do lopinavir (CRAWFORD et al., 2010). Dessa forma, pacientes mais velhos apresentaram níveis plasmáticos mais elevados de lopinavir como consequência da provável diminuição de sua depuração, assim como pode ter ocorrido para o darunavir neste estudo (CALZA et al., 2017).

Já em relação ao DTG (tabela 2) e RAL (tabela 1) apenas um estudo de comparação entre adultos jovens e idosos foi obtido para cada ARV. No caso do DTG, este estudo foi o de Calcagno e colaboradores (2020). Neste estudo, inicialmente, houve uma separação em dois grupos de PVHIV com idade <50 anos (adultos jovens) e >50 anos (adultos idosos), onde, não foi observada diferença significativa na C_{max} e C_{min} ($p =0.311$ e $0,056$, respectivamente) entre jovens e idosos (CALCAGNO et al., 2020). Porém, em uma análise exploratória, quando foi realizada a estratificação para indivíduos com idade <50 anos e >65 anos, observou-se valores significativamente maiores de C_{max} ($p=0.01$) e C_{min} ($p=0.001$) nos indivíduos com mais de 65 anos (CALCAGNO et al., 2020). Este resultado está de acordo com o que foi observado por Elliot e colaboradores (2019), onde, na comparação de dados farmacocinéticos em indivíduos de mais de 60 anos com dados históricos em indivíduos de menos de 50 anos, observou-se um aumento significativo na C_{max} na idade avançada.

Por fim, para o RAL, o estudo que realizou a comparação entre indivíduos jovens e idosos foi o de Calza e colaboradores (2017). Neste estudo, observa-se apenas 2 grupos de

PVHIV classificados como “younger” (idade ≤ 40 anos) e “older” (idade ≥ 60 anos), onde, observou-se valores de C_{min} comparáveis entre os indivíduos idosos e jovens, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,087$) (CALZA et al., 2017). Além disso, os valores de C_{min} para o raltegravir premaneceram comparáveis em ambos os grupos quando os indivíduos foram estratificados em relação ao sexo (CALZA et al., 2017). Segundo o autor, este resultado pode ter ocorrido pelo fato de, como relatado em estudo anterior, não haver diferença na depuração de raltegravir em indivíduos jovens e idosos (VERA et al., 2015).

Além dos estudos que fazem comparação entre jovens e idosos, também foram obtidos, para nove ARV avaliados (TAF, DOR, RIL, ETR, DRV, DTG, MVC, RAL, BIC), estudos que fazem análise de parâmetros farmacocinéticos para apenas um dos grupos (indivíduos de idade entre 18 e 49 anos ou de idade ≥ 50 anos). Onde, através dos resultados provenientes destes estudos, foi possível a comparação inter-estudo dos parâmetros farmacocinéticos para jovens e idosos. Destaca-se que estas comparações foram realizadas com cautela, visto que, tratam-se de artigos com diferentes desenhos de estudo, utilizando diferentes doses (que foram ajustadas quando necessário) e com diferentes esquemas de posologia (dose única ou doses múltiplas, uma vez ao dia ou duas vezes ao dia)

Para o TAF (tabela 4), não foram encontrados estudos em que a população fosse estratificada por adultos jovens e idosos. Sendo assim, foi realizada uma análise inter-estudo, em que foi observado que a exposição (ASC) ao TAF mostrou ser maior em indivíduos idosos (CUSTODIO et al., 2016) no esquema posológico de dose única. Isto pode ter ocorrido pelo fato de que no estudo em adultos jovens, a administração do medicamento ocorreu em jejum (AGARWAL et al., 2015), e no estudo em idosos ocorreu no estado alimentado (CUSTODIO et al., 2016). A alimentação tem influência sob a exposição plasmática do TAF, visto que sua biodisponibilidade aumenta em aproximadamente 65% quando administrado em estado alimentado, podendo influenciar nos resultados de ASC e C_{max} (CUSTODIO et al., 2017; WASSNER; BRADLEY; LEE, 2020) Em nossos dados, o C_{max} em idosos não acompanhou a elevação dos valores de ASC, apresentando-se até inferior aos valores encontrados para adultos jovens. Tal fato pode estar indicando algum efeito relacionado à idade que esteja influenciando neste parâmetro. Talvez este efeito possa ter sido promovido por um CL elevado nos indivíduos idosos. No entanto, é importante salientar que não foi possível avaliar se este efeito se

mantém no estado estacionário (múltiplas doses), já que, apenas um único artigo (TEMPESTILLI et al., 2021) foi obtido para indivíduos idosos nesse esquema posológico. Em que, trata-se de um estudo de caso em uma mulher de 64 anos sujeita a gastrectomia, fator de dificultaria a comparação entre estudos pela influência desta variável (onde não se sabe o efeito desta, nos parâmetros farmacocinéticos do TAF). Assim, apesar da falta de dados farmacocinéticos específicos em indivíduos idosos para o TAF, este aparenta ter um perfil de segurança adequado nesta população (CALCAGNO et al., 2021).

No caso da DOR (tabela 7), três estudos, com desenhos distintos, mas que realizavam a avaliação de DOR no sistema posológico de dose única, foram passíveis de serem comparados (ANDERSON et al., 2015; ANKROM et al., 2018; BEHM et al., 2017). Apesar da variabilidade observada nos valores dos parâmetros farmacocinéticos avaliados, não se observou diferença expressiva nos resultados destes parâmetros na comparação de todos os resultados para indivíduos jovens (ANDERSON et al., 2015) e idosos (ANKROM et al., 2018; BEHM et al., 2017). Estes achados estão em acordo com o observado por Behm et al. (2017), que na comparação dos resultados obtidos em indivíduos idosos com dados históricos em jovens, também não observou efeito da idade avançada na farmacocinética da doravirina. No entanto, observou-se uma diferença entre homens e mulheres em relação à ASC e Cmax que parecem, nesse caso, ser mais importantes do que a própria diferença de idade em si (BEHM et al., 2017).

Já para a RIL (tabela 6), apenas os estudos de múltiplas doses puderam ser comparados, visto que, o único estudo de dose única em idosos avalia apenas o parâmetro Cmin. Fator que inviabiliza a comparação com os demais estudos em jovens, já que estes não realizam avaliação de Cmin. No estudo múltiplas doses, a Cmin apresentou-se aumentada nos indivíduos idosos (MERLI et al., 2017) em comparação com os adultos jovens (CALCAGNO et al., 2015; CUSTODIO et al., 2017; LAMORDE et al., 2014; MATHIAS et al., 2012; MOGALIAN et al., 2018). Esse aumento pode estar relacionado com o fato do estudo em idosos ter sido realizado em pacientes com cirrose hepática fazendo uso de simeprevir (MERLI et al., 2017), o qual é responsável por aumentar as concentrações mínimas de RIL em 25% quando coadministrado com este ARV (OUWERKERK-MAHADEVAN et al., 2016). Dessa forma, o resultado observado pode estar sendo influenciado pela coadministração da RIL com o simeprevir, não tendo efetivamente relação com a difença etária.

Com relação à ETR, uma avaliação dos estudos que fazem análise farmacocinética tanto em jovens como em idosos foi previamente realizada. Todos os demais estudos obtidos para a ETR, fazem avaliação apenas do grupo de indivíduos jovens (18 a 49 anos), fator que inviabiliza uma comparação, uma vez que, não há resultados de dados farmacocinético em indivíduos idosos (≥ 50 anos).

No caso da avaliação inter-estudo para o DRV, a C_{max} apresentou-se aumentada em idosos (COJUTTI et al., 2020) quando comparado a adultos jovens nos estudos de dose única. Este resultado pode ter ocorrido pelo fato de estes pacientes idosos estarem infectados com SARS-CoV-2, fator que pode ter contribuído para este resultado em C_{max} (COJUTTI et al., 2020). Uma vez que, como mencionado pelos autores do estudo, foi observada uma influência da infecção por SARS-CoV-2 nos parâmetros farmacocinéticos do DRV, onde, pacientes SARS-CoV-2 positivos apresentaram exposição elevada ao DRV em comparação com aqueles negativos para o vírus. Já no esquema de múltiplas doses com administração de DRV uma vez ao dia, a comparação entre jovens e idosos acaba não sendo possível. Uma vez que, Perrine et al. (2019) e muitos dos estudos em jovens (Lanzafame et al., 2014; Cattaneo et al., 2012; Begley et al., 2018; Yu et al., 2014; Soon et al., 2010; Mogalian et al., 2018; Fulco et al., 2019) não apresentam a informação se a administração do medicamento ocorreu em jejum ou estado alimentado (a administração de DRV após a refeição resulta em aumento na ASC e C_{max} de 46% e 35%, respectivamente) (RUELA CORRÊA et al., 2012). Com isso, o resultado reduzido em C_{max} e ASC pode ser devido à administração do medicamento em jejum e não necessariamente por uma influência da idade avançada.

Já na avaliação inter-estudo para o DTG, apesar da aparente influência da idade da farmacocinética do DTG no estudo estratificado por idade, tanto no regime de dose única como no regime de múltiplas doses, não foram observadas diferenças expressivas entre jovens e idosos para nenhum dos parâmetros farmacocinéticos avaliados. Dessa forma, a influência da idade na farmacocinética do dolutegravir ainda parece ser controversa (CALCAGNO et al., 2021b).

No caso do MVC (tabela 9) os estudos de dose única e múltiplas doses com administração uma vez ao dia não puderam ser comparados, visto que, há apenas dois estudos de dose única e ambos são realizados no grupo dos idosos. Assim como também há apenas dois estudos de múltiplas doses com administração uma vez ao dia, no entanto,

ambos são realizados no grupo de jovens. Já para os estudos de múltiplas doses com administração duas vezes ao dia, não foram observadas diferenças importantes entre adultos jovens e idosos para ASC e C_{max}, porém observa-se uma elevação expressiva no CL do grupo de idosos que não parece influenciar os demais parâmetros e, dessa forma, não sendo clinicamente relevante. Este resultado está de acordo com o observado por Chan *et al.* (2008) sobre a influência da idade na farmacocinética dos ARV, em que observa-se um incremento em torno de 27% na depuração do MVC com a idade, porém, sem influência nos demais parâmetros farmacocinéticos (CHAN; WEATHERLEY; MCFADYEN, 2008).

Na comparação dos estudos de dose única para o RAL, ASC e C_{max} foram comparáveis entre idosos (VERA *et al.*, 2015) e adultos jovens (Moltó *et al.*, 2011; Johnson *et al.*, 2013). Contudo, C_{min} e CL parecem aumentados nos idosos, contrariando o que foi observado pelo estudo de Vera e colaboradores (2015). Onde, em uma comparação dos resultados farmacocinéticos obtidos em idosos com dados históricos em indivíduos jovens, não foi observada influência da idade nos parâmetros de C_{min} e CL (VERA *et al.*, 2015). Já em estudos de múltiplas doses, os achados de Cattaneo *et al.* (2016) demonstraram ASC e C_{max} expressivamente elevadas em idosos. Isto pode ter ocorrido devido a uma depuração expressivamente reduzida (26L/h) nesses indivíduos em relação aos demais estudos em jovens (ANDERSON *et al.*, 2008; CALCAGNO *et al.*, 2014; CATTANEO *et al.*, 2012, 2016a; COTTRELL *et al.*, 2015; JOHNSON *et al.*, 2013; MOGALIAN *et al.*, 2018; MOLTÓ *et al.*, 2011; PATTERSON *et al.*, 2013; SPINNER *et al.*, 2015; TABURET *et al.*, 2015; WEINER *et al.*, 2014; WENNING *et al.*, 2009). Uma vez que, os indivíduos do estudo de Cattaneo e colaboradores (2016) possuem fígado transplantado, este fator, assim como citado pelo autor do trabalho, pode ter influenciado para que estes indivíduos apresentassem depuração reduzida em relação àqueles não transplantados (CATTANEO *et al.*, 2016). Dessa forma, o efeito observado não parece ser proveniente da idade e sim da variável “transplante de fígado” presente nos indivíduos deste estudo.

Por fim, para o BIC (tabela 3), apenas três estudos foram obtidos, sendo os estudos de Stader e colaboradores (2021) e Tempestilli e colaboradores (2021) em indivíduos idosos e o estudo de Gallant e colaboradores (2017) realizado em jovens. No estudo de Stader e colaboradores (2021), C_{max} e ASC apresentam-se reduzidas, enquanto a t_{1/2} apresenta-se elevada em comparação ao estudo em jovens. Estes resultados apresentam-se contraditórios, uma vez que, um tempo de eliminação maior deveria ser resultado de uma

depuração reduzida e, dessa forma, a exposição ao BIC deveria estar elevada. Contudo, mesmo com a elevada meia vida observada em idosos, Stader et al. (2021), em uma comparação dos dados farmacocinéticos obtidos em idosos com dados históricos em jovens, observaram uma exposição inalterada ao BIC com o avanço da idade, o que confirma dados clínicos esparsos mencionados no rótulo do Biktarvy (USA, 2018). Para Tempestilli et al. (2021) também se observou redução em C_{max} e ASC em idosos. No entanto, trata-se de um estudo de caso, em paciente que realiza uso concomitante de BIC e pantoprazol. Uma vez que, os antiácidos, quando coadministrados com BIC, reduzem significativamente a biodisponibilidade do mesmo, há grande probabilidade de que o efeito observado na ASC e C_{max} para o BIC tenha ocorrido pela coadministração com pantoprazol (CIMINO et al., 2018; DEEKS, 2018).

É importante ressaltar que, além de haver pouquíssimos estudos que realizem a comparação de parâmetros farmacocinéticos para grupos de diferentes idades, também observou-se uma quantidade muito pequena de estudos farmacocinéticos realizados em indivíduos com idade acima de 50 anos, fator que dificulta realização de comparação entre os grupos na revisão. Além disso, boa parte dos artigos que realizam comparação entre idosos e adultos jovens encontram resultados conflitantes e muitas vezes consideram a diferença encontrada clinicamente irrelevante. Porém, destaca-se que estes estudos, em sua maioria, não são estruturados para tal comparação, visto que o N populacional, em geral, é muito pequeno, fornecendo um poder reduzido ao estudo. Além de muitos estudos trabalharem com doses e esquemas posológicos não preconizados para os medicamentos em estudo. Dessa forma, estes fatores acabam contribuindo para a discordância nos resultados.

Como limitações do estudo podemos citar a inclusão de trabalhos realizados em indivíduos HIV-negativos, uma vez que, não se sabe se as conclusões farmacocinéticas obtidas para esse grupo podem ser extrapoladas para as pessoas vivendo com HIV. Além disso, a escolha da faixa etária considerada idosa (50 anos ou mais) pode ter enviesado os resultados obtidos. Dado que, os estudos que observaram diferença entre idosos e adultos jovens, foram aqueles (CALCAGNO et al., 2021a; KAKUDA et al., 2012) cuja estratificação ocorreu de acordo com o limiar normalmente definido para a idade geriátrica (60 anos ou mais) (ORIMO et al., 2006). Por fim, a inclusão de estudos em indivíduos com cirrose, insuficiência renal e estudos de caso podem ter dificultado a comparação farmacocinética. Uma vez que, estes estudos inserem variáveis que podem influenciar nos

parâmetros farmacocinéticos avaliados.

6. CONCLUSÃO

Nos artigos que fazem estratificação por idade, foi observado um aumento na exposição plasmática com o avanço da idade para o DTG e DRV. Enquanto que, para o RAL, não houve influência da idade nos parâmetros farmacocinéticos. Resultados inconclusivos foram encontrados para a ETR. Nas avaliações inter-estudo, tanto para estes ARV, como para os demais, resultados inconclusivos foram obtidos, fator que inviabiliza a obtenção de conclusões acerca da influência da idade na farmacocinética destes ARV.

Dessa forma, pode-se afirmar que este estudo evidencia que ainda são necessários mais estudos que investiguem a influência da idade na farmacocinética dos ARV, principalmente naqueles mais extensivamente utilizados. Dado que, as evidências disponíveis para um potencial efeito da idade na farmacocinética dos ARV são limitadas pelos desenhos de estudo e pequenos tamanhos de amostra. Além disso, o presente estudo corrobora para que mais avaliações com comparação entre jovens e idosos sejam realizadas, uma vez que, estas possibilitarão dados mais robustos acerca deste tema, contribuindo para a tomada de decisão acerca da necessidade de esquemas terapêuticos, doses e/ou posologias específicas para a população idosa vivendo com HIV.

Assim, enquanto não há possibilidade de conclusões concretas sobre o tema, é necessário que cuidados sejam tomados, em relação ao conhecimento das alterações farmacocinéticas e interações medicamentosas, na escolha de ARV para a população geriátrica.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, R. B. *et al.* Idosos vivendo com HIV – comportamento e conhecimento sobre sexualidade: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 575–584, fev. 2020.
- ALDER, L. *et al.* Residue analysis of 500 high priority pesticides: Better by GC–MS or LC–MS/MS? **Mass Spectrometry Reviews**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 838–865, nov. 2006.
- AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 8, p. 845–848, 1 ago. 2005.
- ABEL, S. *et al.* Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. SUPPL. 1, p. 27–37, 2008.
- ABIZANDA, P. *et al.* Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA Study. **Maturitas**, v. 74, n. 1, p. 54–60, jan. 2013.
- AGARWAL, K. *et al.* Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. **Journal of Hepatology**, v. 62, n. 3, p. 533–540, mar. 2015.
- AGUIAR, R. B. *et al.* Idosos vivendo com HIV – comportamento e conhecimento sobre sexualidade: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 575–584, fev. 2020.
- AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 8, p. 845–848, 1 ago. 2005.
- ANDERSON, M. S. *et al.* Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 12, p. 4228–4232, 2008.
- ANDERSON, M. S. *et al.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. **Antiviral Therapy**, v. 20, n. 4, p. 397–405, 2015.
- ANKROM, W. *et al.* Severe renal impairment has minimal impact on doravirine pharmacokinetics. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 8, 2018.
- BACK, D.; MARZOLINI, C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. **Journal of the International AIDS Society**, [S. l.], v. 23, n. 2, fev. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jia2.25449>. Acesso em: 30 nov. 2020.
- BACK, D.; SEKAR, V.; HOETELMANS, R. M. Review Darunavir: pharmacokinetics and drug interactions. **Antiviral Therapy**, [S. l.], , p. 14, 2008.
- BARROS, T. S. **HIV/AIDS em idosos: Discursos produzidos pelos sujeitos envolvidos no processo de cuidar.** 2016. 113 f. Dissertação (Mestrado em Cuidados Clínicos em

Enfermagem e Saúde) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2016.

BATISTA, A. F. de O. *et al.* Idosos: associação entre o conhecimento da aids, atividade sexual e condições sociodemográficas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 39–48, mar. 2011.

BEGLEY, R. *et al.* Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide when coadministered with other hiv antiretrovirals. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 78, n. 4, p. 465–472, 2018.

BEHM, M. O. *et al.* Effect of gender and age on the relative bioavailability of doravirine: results of a Phase I trial in healthy subjects. **Antiviral Therapy**, v. 22, n. 4, p. 337–344, 2017.

BELAUNZARAN-ZAMUDIO, P. F. *et al.* Frequency of non-communicable diseases in people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. **PLOS ONE**, v. 15, n. 6, p. e0233965, 17 jun. 2020.

BLANCO, J. L. *et al.* HIV integrase inhibitors: a new era in the treatment of HIV. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 16, n. 9, p. 1313–1324, 13 jun. 2015.

BOLLEN, P. D. J. *et al.* Development and validation of an UPLC-MS/MS bioanalytical method for simultaneous quantification of the antiretroviral drugs dolutegravir, elvitegravir, raltegravir, nevirapine and etravirine in human plasma. **Journal of Chromatography B**, [S. l.], v. 1105, p. 76–84, jan. 2019.

BRASIL. **Adesão ao tratamento antirretroviral no brasil: Coletânea de estudos do projeto atar**. Secretaria de Vigilância em Saúde (Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais). Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3035.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2022.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico**. Brasília: Ministério da saúde, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>. Acesso em: 22 mar. 2020.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico**. Brasília: Ministério da saúde, 2021a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hivaids-2021>. Acesso em: 22 dez. 2021.

BRASIL. **Maraviroque para pacientes em terapia antirretroviral**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde). Brasília: Ministério da saúde, 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Maraviroque-AIDS-final.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2022.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da saúde, 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em: 1 dez. 2020.

BRASIL. **Tratar todas as pessoas vivendo com hiv/aids**. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Brasília: Ministério da saúde, 2022. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hiv/tratar-todas-pessoas-vivendo-com-hivaids>. Acesso em: 15 jan. 2022.

BUCHACZ, K. *et al.* Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral- treated HIV-infected adults in the US. **Antiviral Therapy**, [S. l.], p. 11, 2013.

BURGER, D. M. Drug-drug interactions with raltegravir. **European Journal of Medical Research**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 17-21, nov. 2009

BURGER, D. M. Raltegravir: a review of its pharmacokinetics, pharmacology and clinical studies. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 6, n. 9, p. 1151–1160, set. 2010.

CALCAGNO, A. *et al.* Voriconazole and atazanavir: A CYP2C19-dependent manageable drug-drug interaction. **Pharmacogenomics**, v. 15, n. 10, p. 1281–1286, 2014.

CALCAGNO, A. *et al.* Rilpivirine pharmacokinetics in 3 HIV-positive patients with liver cirrhosis concomitantly receiving pantoprazole. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 37, n. 5, p. 695–696, 2015.

CALCAGNO, A. *et al.* Role of Normalized T-Cell Subsets in Predicting Comorbidities in a Large Cohort of Geriatric HIV-Infected Patients. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 76, n. 3, p. 338–342, 1 nov. 2017.

CALCAGNO, A. *et al.* Older Age is Associated with Higher Dolutegravir Exposure in Plasma and Cerebrospinal Fluid of People Living with HIV. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 60, n. 1, p. 103–109, ago. 2020.

CALCAGNO, A. *et al.* The impact of age on antiretroviral drug pharmacokinetics in the treatment of adults living with HIV. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 17, n. 6, p. 665–676, 3 jun. 2021.

CALZA, L. *et al.* Plasma trough concentrations of darunavir/ritonavir and raltegravir in older patients with HIV-1 infection. **HIV Medicine**, v. 18, n. 7, p. 474–481, ago. 2017.

CANOC COLLABORATION *et al.* Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 274, dez. 2015.

CARDOSO, S. W.; TORRES, T. S.; SANTINI-OLIVEIRA, M.; MARINS, L. M. S.; *et al.* Aging with HIV: a practical review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 464–479, jul. 2013.

CARTER, N. J.; KEATING, G. M. Maraviroc. **Drugs**, v. 67, n. 15, p. 2277–2288, 2007.

CASSÉTTE, J. B. *et al.* HIV/AIDS among the elderly: stigmas in healthcare work and training. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 733–744, out. 2016.

- CASTELLINO, S. et al. Metabolism, Excretion, and Mass Balance of the HIV-1 Integrase Inhibitor Dolutegravir in Humans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 8, p. 3536–3546, ago. 2013.
- CATTANEO, D. et al. Co-administration of raltegravir reduces daily darunavir exposure in HIV-1 infected patients. **Pharmacological Research**, v. 65, n. 2, p. 198–203, 2012.
- CATTANEO, D. et al. Reduced raltegravir clearance in HIV-infected liver transplant recipients: An unexpected interaction with immunosuppressive therapy? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 5, p. 1341–1345, 2016.
- CHARY, A. et al. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 12, p. 1329–1352, 2 dez. 2017.
- CIMINO, C. et al. Antiretroviral considerations in HIV-infected patients undergoing bariatric surgery. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 43, n. 6, p. 757–767, dez. 2018.
- COJUTTI, P. G. et al. Comparative Population Pharmacokinetics of Darunavir in SARS-CoV-2 Patients vs. HIV Patients: The Role of Interleukin-6. **Clinical pharmacokinetics**, v. 59, n. 10, p. 1251–1260, out. 2020.
- COLOMBIER, M.-A.; MOLINA, J.-M. Doravirine: a review. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 13, n. 4, p. 308–314, jul. 2018.
- COTTRELL, M. L. et al. Effect of HIV infection and menopause status on raltegravir pharmacokinetics in the blood and genital tract. **Antiviral Therapy**, v. 20, n. 8, p. 795–803, 2015a.
- COTTRELL, M. L.; HADZIC, T.; KASHUBA, A. D. M. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 52, n. 11, p. 981–994, nov. 2013.
- COURLET, P. et al. Pharmacokinetic profiles of boosted darunavir, dolutegravir and lamivudine in aging people living with HIV. **AIDS**, v. 34, n. 1, p. 103–108, 2019.
- CRAUWELS, H. M. et al. Impact of Food and Different Meal Types on the Pharmacokinetics of Rilpivirine: The Journal of Clinical Pharmacology. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 8, p. 834–840, ago. 2013.
- CRAWFORD, K. W. et al. Age-Related Changes in Plasma Concentrations of the HIV Protease Inhibitor Lopinavir. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 26, n. 6, p. 635–643, jun. 2010.
- CROXTALL, J. D. Etravirine: A Review of its Use in the Management of Treatment-Experienced Patients with HIV-1 Infection. **Drugs**, v. 72, n. 6, p. 847–869, abr. 2012.
- CROXTALL, J. D.; LYSENG-WILLIAMSON, K. A.; PERRY, C. M. Raltegravir. **Drugs**, v. 68, n. 1, p. 131–138, 2008.
- CUSTODIO, J. M. et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir alafenamide in HIV-uninfected subjects with severe renal impairment. **Antimicrobial Agents and**

Chemotherapy, v. 60, n. 9, p. 5135–5140, 2016.

CUSTODIO, J. M. et al. Lack of clinically important PK interaction between coformulated ledipasvir/sofosbuvir and rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 5, n. 5, 2017.

CUSACK, B. J. Pharmacokinetics in older persons. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 274–302, dez. 2004.

DASKAPAN, A. et al. A Systematic Review on the Effect of HIV Infection on the Pharmacokinetics of First-Line Tuberculosis Drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, n. 6, p. 747–766, jun. 2019.

DASKAPAN, A. et al. Darunavir Population Pharmacokinetic Model Based on HIV Outpatient Data. **Therapeutic drug monitoring**, v. 41, n. 1, p. 59–65, fev. 2019a.

DASPAKAN, A. *et al.* Development and Validation of a Bioanalytical Method for the Simultaneous Determination of 14 Antiretroviral Drugs using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. **Journal of Applied Bioanalysis**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 37–50, 15 abr. 2018.

DAUGHTON, C. G.; RUHOY, I. S. Green pharmacy and pharmEcovigilance: prescribing and the planet. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 211–232, mar. 2011.

DE BÉTHUNE, M.-P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989–2009). **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 75–90, jan. 2010.

DE CLERCQ, E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). **Biochemical Pharmacology**, v. 119, p. 1–7, nov. 2016.

DE FRANCESCO, D. et al. Risk factors and impact of patterns of co-occurring comorbidities in people living with HIV. **AIDS**, v. 33, n. 12, p. 1871–1880, 1 out. 2019.

DEEKS, E. D. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. **Drugs**, v. 78, n. 17, p. 1817–1828, nov. 2018.

DEEKS, E. D. Doravirine: First Global Approval. **Drugs**, v. 78, n. 15, p. 1643–1650, out. 2018.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1260–1266, out. 2011.

DE OLIVEIRA, N. R. **A relevância da prescrição e do uso racional de medicamentos para mitigar potenciais riscos à saúde e ao meio ambiente**. 2015. 111 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

DEVAUGHN, S. *et al.* Aging with HIV-1 Infection: Motor Functions, Cognition, and Attention – A Comparison with Parkinson’s Disease. **Neuropsychology Review**, [S. l.], v.

25, n. 4, p. 424–438, dez. 2015.

DI PERRI, G. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine 400 mg once daily in treatment-naïve patients. **HIV clinical trials**, v. 14, n. 3, p. 92–98, jun. 2013.

DICKINSON, L. et al. Plasma tenofovir, emtricitabine, and rilpivirine and intracellular tenofovir diphosphate and emtricitabine triphosphate pharmacokinetics following drug intake cessation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 6080–6086, 2015.

DODD, K. S. *et al.* Exclusion of Older Adults and Women from Recent Trials of Acute Coronary Syndromes: EXCLUSION OF THE ELDERLY FROM CLINICAL TRIALS. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S. l.], v. 59, n. 3, p. 506–511, mar. 2011.

DOOLEY, K. E. et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. **The Lancet HIV**, v. 7, n. 6, p. e401–e409, jun. 2020.

DOOLEY, K. E. *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Given Twice Daily With Rifampin or Once Daily With Rifabutin: Results of a Phase 1 Study Among Healthy Subjects. **J Acquir Immune Defic Syndr**, [S. l.], v. 62, n. 1, p. 7, 2013.

DUFTY, N. E. et al. Pharmacokinetic interaction of maraviroc with tacrolimus in a patient coinfecting with HIV and hepatitis B virus following hepatic transplant due to hepatocellular carcinoma. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 4, p. 972–974, 2013.

DUMOND, J. *et al.* Pharmacokinetics of two common antiretroviral regimens in older HIV-infected patients: a pilot study: PK of ARVs in older patients. **HIV Medicine**, [S. l.], v. 14, n. 7, p. 401–409, ago. 2013.

ELLIOT, E. R. et al. Increased Dolutegravir Peak Concentrations in People Living With Human Immunodeficiency Virus Aged 60 and Over, and Analysis of Sleep Quality and Cognition. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 68, n. 1, p. 87–95, 1 jan. 2019.

ERLANDSON, K. M. et al. Risk Factors for Falls in HIV-Infected Persons. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 61, n. 4, p. 484–489, 1 dez. 2012.

ERLANDSON, K. M. et al. Frailty, Neurocognitive Impairment, or Both in Predicting Poor Health Outcomes Among Adults Living With Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 1, p. 131–138, 1 jan. 2019.

FALUTZ, J. Frailty in People Living with HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 226–236, jun. 2020.

FDA (ED.). **BIKTARVY: Highlights of prescribing information.**, 2018. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210251s0001bl.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2021

FICK, D. M. et al. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Research in nursing & health*, New York, v. 31, n. 1, p. 42-51, Feb 2008

FONTELA, C. et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016.

Postgraduate Medicine, v. 130, n. 3, p. 317–324, 3 abr. 2018.

FULCO, P. P. et al. Successful use of once-daily high-dose darunavir and dolutegravir in multidrug-resistant HIV. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 45, n. 2, p. 394–396, 2020.

GANDHI, M. *et al.* Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. **The Lancet HIV**, [S. l.], v. 3, n. 11, p. e521–e528, nov. 2016.

GALLANT, J. E. et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of bicitegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 75, n. 1, p. 61–66, 2017.

GANESHKUMAR, P.; GOPALAKRISHNAN, S. Systematic reviews and meta-analysis: Understanding the best evidence in primary healthcare. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 2, n. 1, p. 9, 2013.

GELÉ, T. *et al.* Characteristics of Dolutegravir and Bicitegravir Plasma Protein Binding: a First Approach for the Study of Pharmacologic Sanctuaries. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 64, n. 11, p. e00895-20, /aac/64/11/AAC.00895-20.atom, 31 ago. 2020.

GIBSON, A. K. et al. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, n. 11, p. 942–952, nov. 2016.

GLASSMEYER, S. T. *et al.* Disposal practices for unwanted residential medications in the United States. **Environment International**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 566–572, abr. 2009.

GREENER, B. N. et al. Dolutegravir pharmacokinetics in the genital tract and colorectum of HIV-negative men after single and multiple dosing. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 64, n. 1, p. 39–44, 1 set. 2013.

GUARALDI, G. *et al.* Managing antiretroviral therapy in the elderly HIV patient. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, London, v. 11, n. 12, p. 1171–1181, 2 dez. 2018.

GUARALDI, G. et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 11, p. 1120–1126, 1 dez. 2011.

GUIMARÃES, R. **Concentração plasmática de tenofovir e função renal em pessoas vivendo com HIV**. 2019. Dissertação (Mestrado em Medicina tropical) – Universidade de Brasília, Brasília - DF, 2019. Disponível em:
https://www.toxicologia.unb.br/img_banners_publicidade/1579639386.24-img-Njpg.
Acesso em: 5 jan. 2021.

HIVINFO (ED.). **FDA Approval of HIV Medicines - A timeline with all the FDA**

approval dates for HIV medicines, categorized by drug class., [s.d.]. Disponível em: <<https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/infographics/fda-approval-hiv-medicines>>. Acesso em: 12 jan. 2022

HOGG, R. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293–299, jul. 2008.

HOLTZMAN, C. *et al.* Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population. **Journal of General Internal Medicine**, [S. l.], v. 28, n. 10, p. 1302–1310, out. 2013.

HORVATH, S.; LEVINE, A. J. HIV-1 Infection Accelerates Age According to the Epigenetic Clock. *The Journal of Infectious Disease*, [S. l.], v. 212, n.10 , p. 1563–1573 , 2015.

HSU, A.; GRANNEMAN, G. R.; BERTZ, R. J. Ritonavir: Clinical Pharmacokinetics and Interactions with Other Anti-HIV Agents. **Clinical Pharmacokinetics**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 275–291, 1998.

HUGHES, C. A. *et al.* New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 10, n. 15, p. 2445–2466, out. 2009.

JIMÉNEZ, Z.; SÁNCHEZ-CONDE, M.; BRAÑAS, F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, [S. l.], v. 53, n. 2, p. 105–110, mar. 2018.

JOHNSON, D. H. *et al.* Genetic and non-genetic determinants of raltegravir penetration into cerebrospinal fluid: A single arm pharmacokinetic study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, 2013.

JOHNSTON, C. *et al.* The impact of frailty on pharmacokinetics in older people: using gentamicin population pharmacokinetic modeling to investigate changes in renal drug clearance by glomerular filtration. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 70, n. 5, p. 549–555, maio 2014.

JORDI, M. **The HIV replication cycle**. 2017. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/HIV#/media/File:HIV-replication-cycle-en.svg>. Acesso em: 18 jan. 2022.

KAKUDA, T. *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Darunavir and Etravirine in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced Patients in the Gender, Race, and Clinical Experience (GRACE) Trial. **AIDS research and treatment**, v. 2012, p. 186987, 2012.

KAKUDA, T. N. *et al.* Bioavailability and bioequivalence of a darunavir 800-mg tablet formulation compared with the 400-mg tablet formulation. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 9, p. 805–816, 2014.

KAKUDA, T. N. *et al.* Darunavir/cobicistat once daily for the treatment of HIV. **Expert**

Review of Anti-infective Therapy, [*S. l.*], v. 13, n. 6, p. 691–704, 3 jun. 2015.

KALACHE, A.; VERAS, R. P.; RAMOS, L. R. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. **Revista de Saúde Pública**, v. 21, n. 3, p. 200–210, jun. 1987.

KANMOGNE, G.; WOOLLARD, S. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 5447, out. 2015.

KANDEL, C.; WALMSLEY, S. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug Design, Development and Therapy**, [*S. l.*], , p. 3547, jul. 2015.

KARANDIKAR, Y. S. et al. Inappropriate prescribing in the elderly: A comparison of two validated screening tools. *The journal of clinical gerontology and geriatrics*, Oxford, v. 4, n. 4, p. 109-114, Dec 2013.

KARPIAK, S. E.; HAVLIK, R. Are HIV-Infected Older Adults Aging Differently? **Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics**, New York, v. 42, p. 11–27, 2017.

KAUPPILA, T. J. *et al.* Negative ion-atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [*S. l.*], v. 15, n. 2, p. 203–211, fev. 2004.

KIRK, J. B.; GOETZ, M. B. Human Immunodeficiency Virus in an Aging Population, a Complication of Success: HIV IN OLDER PATIENTS. **Journal of the American Geriatrics Society**, [*S. l.*], v. 57, n. 11, p. 2129–2138, nov. 2009.

KOOIJ, K. W. *et al.* HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls: **AIDS**, [*S. l.*], v. 30, n. 2, p. 241–250, jan. 2016.

LAMORDE, M. et al. Steady-state pharmacokinetics of rilpivirine under different meal conditions in HIV-1-infected Ugandan adults. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 5, p. 1482–1486, 2014.

LANZAFAME, M. et al. Efficacy of a reduced dose of darunavir/ritonavir in a cohort of antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients: a medium-term follow-up. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 70, n. 2, p. 627–630, fev. 2015.

LEUNG, K. S.-Y.; FONG, B. M.-W. LC–MS/MS in the routine clinical laboratory: has its time come? **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, [*S. l.*], v. 406, n. 9–10, p. 2289–2301, abr. 2014.

LI, Y. et al. A Pilot Study of the FRAIL Scale on Predicting Outcomes in Chinese Elderly People With Type 2 Diabetes. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 8, p. 714.e7-714.e12, ago. 2015.

LÓPEZ-OTÍN, C. *et al.* The Hallmarks of Aging. **Cell**, [*S. l.*], v. 153, n. 6, p. 1194–1217, jun. 2013.

MACIEL, R. A. et al. Comorbidity is more common and occurs earlier in persons living

with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: A cross-sectional study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 70, p. 30–35, maio 2018.

MAINARDES, R. M.; GREMIÃO, M. Reversed phase HPLC determination of zidovudine in rat plasma and its pharmacokinetics after a single intranasal dose administration.

Biological Research, [S. l.], v. 42, n. 3, 2009. Disponível em:

[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602009000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

[97602009000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602009000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 5 jan. 2021.

MARKHAM, A. Bictegravir: First Global Approval. **Drugs**, v. 78, n. 5, p. 601–606, abr. 2018.

MARTINS, A. F. S. **IMPLEMENTAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS**. 2016. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

MARX, J L. Strong New Candidate for AIDS Agent. *Science*, [S.L.], v. 224, n. 4648, p. 475-477, 4 maio 1984. American Association for the Advancement of Science (AAAS).

MARZOLINI, C. *et al.* Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], v. 66, n. 9, p. 2107–2111, 1 set. 2011.

MATHIAS, A. *et al.* Bioequivalence of the emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen. **Journal of Bioequivalence and Bioavailability**, v. 4, n. 7, p. 100–105, 2012.

MERLI, M. *et al.* Pharmacokinetics of dolutegravir and rilpivirine in combination with simeprevir and sofosbuvir in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with liver cirrhosis. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 72, n. 3, p. 812–815, 1 mar. 2017.

MILLER, C. D. *et al.* Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. **Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 27, n. 10, p. 1379–1386, out. 2007.

MOGALIAN, E. *et al.* Drug-Drug Interaction Studies between Hepatitis C Virus Antivirals Sofosbuvir/Velpatasvir and Boosted and Unboosted Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Healthy Volunteers. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 6, p. 934–940, 2018.

MOLTÓ, J. *et al.* Plasma and intracellular (peripheral blood mononuclear cells) pharmacokinetics of once-daily raltegravir (800 milligrams) in HIV-infected patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 1, p. 72–75, 2011.

MOTTER, F. R. *et al.* Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 74, n. 6, p. 679–700, jun. 2018.

NASSUR, B. A. *et al.* Avaliação dos medicamentos inapropriados utilizados por idosos admitidos em hospital geral filantrópico. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 8, n.3, p. 208-2011, 2010.

- PARRA, J. et al. Clinical Utility of Maraviroc. **Clinical Drug Investigation**, v. 31, n. 8, p. 527–542, ago. 2011.
- PATTERSON, K. B. et al. Differential penetration of raltegravir throughout gastrointestinal tissue: Implications for eradication and cure. **AIDS**, v. 27, n. 9, p. 1413–1419, 2013.
- PERRY, C. M. Maraviroc: A Review of its Use in the Management of CCR5-Tropic HIV-1 Infection. **Drugs**, v. 70, n. 9, p. 1189–1213, jun. 2010.
- PETOUMENOS, K. *et al.* Prevalence of self-reported comorbidities in HIV positive and HIV negative men who have sex with men over 55 years—The Australian Positive & Peers Longevity Evaluation Study (APPLES). **PLOS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. e0184583, 8 set. 2017.
- PODANY, A. T. et al. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors: An Updated Review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 59, n. 9, p. 1085–1107, set. 2020.
- POLEJACK, L.; SEIDL, E. M. F. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 15, n. suppl 1, p. 1201–1208, jun. 2010.
- PRISMA-P GROUP et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, dez. 2015.
- RASMUSSEN, L. D. *et al.* Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. **The Lancet HIV**, [S. l.], v. 2, n. 7, p. e288–e298, jul. 2015.
- RAY, A. S.; FORDYCE, M. W.; HITCHCOCK, M. J. M. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. **Antiviral Research**, v. 125, p. 63–70, jan. 2016.
- REESE, M. J. et al. In Vitro Investigations into the Roles of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Disposition and Drug Interactions of Dolutegravir, a HIV Integrase Inhibitor. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 41, n. 2, p. 353–361, fev. 2013.
- RIBEIRO DO VALE, F. V. V.; PAGLIARI, C. Atenção farmacêutica como estratégia para o uso racional de medicamentos antirretrovirais. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [S. l.], Vol.20, n.1, pp.31-37, 2017.
- RUANE, P. J. et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Positive Adults. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 63, n. 4, p. 449–455, 1 ago. 2013.
- RUELA CORRÊA, J. C. et al. Darunavir: A Critical Review of Its Properties, Use and Drug Interactions. **Pharmacology**, v. 90, n. 1–2, p. 102–109, 2012.
- SAMJI, H. et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81355, 18 dez. 2013.

SANFORD, M. Rilpivirine: **Drugs**, v. 72, n. 4, p. 525–541, mar. 2012.

SCHOEN, J. C.; ERLANDSON, K. M.; ANDERSON, P. L. Clinical pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older persons. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 9, n. 5, p. 573–588, maio 2013.

SEIFERT, S. M. *et al.* Brief Report: Adherence Biomarker Measurements in Older and Younger HIV-Infected Adults Receiving Tenofovir-Based Therapy. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [S. l.], v. 77, n. 3, p. 295–298, mar. 2018.

SINGH, R. P. *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Combination Tablets in Healthy Japanese Study Participants. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 10, n. 9, p. 985–993, set. 2021.

SMILEY, C. L. *et al.* Estimated life expectancy gains with antiretroviral therapy among adults with HIV in Latin America and the Caribbean: a multisite retrospective cohort study. **The Lancet HIV**, v. 8, n. 5, p. e266–e273, maio 2021.

SMIT, M. *et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 810–818, jul. 2015

SMITH, P. F.; DICENZO, R.; MORSE, G. D. Clinical Pharmacokinetics of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: **Clinical Pharmacokinetics**, v. 40, n. 12, p. 893–905, 2001.

SOON, G. H. *et al.* Pharmacokinetics of darunavir at 900 milligrams and ritonavir at 100 milligrams once daily when coadministered with efavirenz at 600 milligrams once daily in healthy volunteers. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 7, p. 2775–2780, jul. 2010.

SONG, I. *et al.* Effects of enzyme inducers efavirenz and tipranavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 70, n. 10, p. 1173–1179, out. 2014.

SONG, I. *et al.* Effects of Etravirine Alone and with Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors on the Pharmacokinetics of Dolutegravir. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 55, n. 7, p. 3517–3521, jul. 2011.

SONG, I. *et al.* Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 55, n. 5, p. 490–496, maio 2015.

SPAGNUOLO, V.; CASTAGNA, A.; LAZZARIN, A. Bictegravir. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 13, n. 4, p. 326–333, jul. 2018.

SPINNER, C. D. *et al.* Pharmacokinetics of chewed vs. swallowed raltegravir in a patient with AIDS and MAI infection: Some new conflicting data. **AIDS Research and Therapy**, v. 12, n. 1, 2015.

STADER, F. *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modelling combined with Swiss

HIV Cohort Study data supports no dose adjustment of bicitgravir in elderly individuals living with HIV. **Clinical pharmacology and therapeutics**, 31 jan. 2021.

STADER, F. *et al.* Effect of ageing on antiretroviral drug pharmacokinetics using clinical data combined with modelling and simulation. **British Journal of Clinical Pharmacological Society**, [S. l.], v. 87, maio 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.14402>.

TABURET, A.-M. *et al.* Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 8, p. 1328–1335, 2015.

TASSIOPOULOS, K. *et al.* Frailty is strongly associated with increased risk of recurrent falls among older HIV-infected adults. **AIDS**, v. 31, n. 16, p. 2287–2294, 23 out. 2017.

TEMPESTILLI, M. *et al.* Pharmacokinetics of bicitgravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in a gastrectomized patient with HIV. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 12, p. 3320–3322, 12 nov. 2021.

TSENG, A. *et al.* Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. **Annals of Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 47, n. 11, p. 1429–1439, nov. 2013.

TYRBERG, E. *et al.* Higher plasma drug levels in elderly people living with HIV treated with darunavir. **PLOS ONE**, v. 16, n. 2, p. e0246171, 4 fev. 2021.

UEDA, J. *et al.* Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. **Revista Ciências do Ambiente**, [S. l.], v. 5, p. 6, 2009.

UNAIDS. **DATA 2021**. Geneva: UNAIDS, 2021. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021_En.pdf. Acesso em: 22 dez. 2021.

UNAIDS. **2020 Global AIDS Update — Seizing the moment Tackling entrenched inequalities to end epidemics**UNAIDS, , 2020. Disponível em: <https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2022

USACH, I.; MELIS, V.; PERIS, J.-E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. **Journal of the International AIDS Society**, v. 16, n. 1, p. 18567, jan. 2013.

VERA, J. H. *et al.* The pharmacokinetic profile of raltegravir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected individuals over 60 years of age. **HIV Clinical Trials**, v. 16, n. 1, p. 39–42, fev. 2015.

VOURVAHIS, M. *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of maraviroc in HIV-negative subjects with impaired renal function. **HIV Clinical Trials**, v. 14, n. 3, p. 99–109, 2013.

WALTERS C. The drugs we wash away: What happens to antiretrovirals in the aquatic environment?. **The Water Wheel**. v. 16, n. 3, p. 26-27, 2017.

- WASSNER, C.; BRADLEY, N.; LEE, Y. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, v. 19. Department of Pharmacy, NYU Langone Hospital, Brooklyn, NY, United States, 2020.
- WEINER, M. et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 4, p. 1079–1085, 2014.
- WENNING, L. A. et al. Lack of a significant drug interaction between raltegravir and tenofovir. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 9, p. 3253–3258, 2008.
- WILBY, K. J.; EISSA, N. A. Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions of Doravirine. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 43, n. 6, p. 637–644, dez. 2018.
- WING, E. J. HIV and aging. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 53, p. 61–68, dez. 2016.
- WOLDESEMAYAT, E. M. Chronic Diseases Multimorbidity among Adult People Living with HIV at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Southern Ethiopia. **International Journal of Chronic Diseases**, [S. l.], v. 2020, p. 1–9, 23 jan. 2020.
- WONG, C. *et al.* Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 66, n. 8, p. 1230–1238, 3 abr. 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (ED.). **HIV: from a devastating epidemic to a manageable chronic disease** WHO, , 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/10-year-review/chapter-hiv.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2022
- YU, C. Y. et al. Steady-state pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and pitavastatin when co-administered to healthy adult volunteers. **Clinical Drug Investigation**, v. 34, n. 7, p. 475–482, 2014.
- ZAPPAROLI, I. D. Medidas Mitigadoras para a Indústria de Fármacos Comarca de Londrina – PR, Brasil: Impacto Ambiental do Despejo de Resíduos em Corpos Hídricos. **São Paulo**, [S. l.], , p. 11, 2011.
- ZHANG, J. et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-infected treatment-naïve patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 3, p. 502–514, set. 2015.
- ZHENG, Y. *et al.* HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantification of dolutegravir, elvitegravir, rilpivirine, darunavir, ritonavir, raltegravir and raltegravir- β -d-glucuronide in human plasma. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [S. l.], v. 182, p. 113119, abr. 2020.
- ZONG, J. *et al.* The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. **Journal of the International AIDS Society**, [S. l.], v. 17, p. 19584, nov. 2014.