



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Monitoramento do sucesso terapêutico das pessoas vivendo com
HIV, em uso do inibidor da integrase Dolutegravir**

Cinthia Francisca Valdez

RIO DE JANEIRO

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

**Monitoramento do sucesso terapêutico das pessoas vivendo com
HIV, em uso do inibidor da integrase Dolutegravir**

Cinthia Francisca Valdez

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Mônica Barcellos Arruda

Co-orientadora:

Prof.^a MSc. Isabelle Vasconcellos de Souza

Dissertação submetida como
requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre em Infecção HIV/aids
Hepatites Virais na Área de Doenças
Infecciosas e Parasitárias

Rio de Janeiro

2021

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

V144 Valdez, Cinthia Francisca
Monitoramento do sucesso terapêutico das pessoas vivendo com HIV, em uso do inibidor da integrase Dolutegravir / Cinthia Francisca Valdez. -- Rio de Janeiro, 2021.
80 f.

Orientador: Mônica Barcellos Arruda.
Coorientador: Isabelle Vasconcellos de Souza.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2021.

1. Carga Viral. 2. Dolutegravir. 3. HIV. 4. TCD4+. I. Arruda, Mônica Barcellos, orient. II. Souza, Isabelle Vasconcellos de, coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

CINTHIA FRANCISCA VALDEZ

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Infecção HIV/aids e Hepatites Virais na Área de DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS.

Dissertação aprovada em 25 / 06 / 2021.

Prof.^a Dr.^a Mônica Barcellos Arruda - Orientadora
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO

Prof.^a Msc. Isabelle Vasconcellos de Souza - Co-orientadora
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Jorge Francisco da Cunha Pinto
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof.^a Dr.^a Fabiana Barbosa Assumpção de Souza
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro- UNIRIO

Dr.^a Elisabete Ferreira de Andrade – FIOCRUZ

MSc. Cassia Cristina Alves Gonçalves – UFRJ

DEDICATÓRIA

A Deus, que me permitiu ter saúde para não desperdiçar esta preciosa oportunidade!

Ao meu pai Antonio Fernando (em memória), minha maior saudade, que vivo está dentro do meu coração e presente diariamente em meus pensamentos.

À minha mãe Berenice, pelas orações, pelos sábios conselhos, sem os quais nada seria possível.

Ao meu filho Bernardo, que me ensina diariamente o verdadeiro sentido do amor incondicional.

Às minhas irmãs Patricia e Clarissa, pelo apoio e torcida.

Ao meu cachorrinho de estimação Apollo, cãopanheiro fiel durante toda a escrita desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Monica Barcellos Arruda, pela confiança e direcionamento durante a construção da pesquisa.

À minha co-orientadora Isabelle Vasconcellos de Souza, pela ajuda nas análises estatísticas.

À professora Fabiana Barbosa Assumpção de Souza, coordenadora do curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-graduação em HIV e Hepatites Virais, pelo incentivo e dedicação durante todo o mestrado.

Aos membros da banca examinadora Prof. Dr. Jorge Francisco da Cunha Pinto, Prof.^a Dr.^a Fabiana Barbosa Assumpção de Souza, Dr.^a Elisabete Ferreira de Andrade e MSc Cassia Cristina Alves Gonçalves, que gentilmente cederam seu tempo e conhecimento durante a Qualificação e a Defesa, pelas considerações e observações feitas.

A todos os professores e professoras do Programa de Pós-graduação do Mestrado Profissional, pela dedicação e enriquecimento dos meus conhecimentos.

Ao David Luiz de Almeida, servidor administrativo do Programa de Pós-graduação do Mestrado, por toda gentileza e atenção dedicadas sempre que necessário.

Ao professor Luiz Claudio Ribeiro, responsável pelo Lapia (Laboratório de Pesquisa de Imunologia e Aids), pelo suporte durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Sr. Isaías Calixto, pela ajuda inicial com os prontuários.

À Marcelle Gomes, pela imensa contribuição para que eu pudesse concluir todas as disciplinas.

Às funcionárias do Serviço de Arquivo Médico Estatístico (SAME): Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres, Carolina Branco, Marcela Medeiros Martins, Sandra Luzia Bispo Sant'Anna e Marluce, por toda ajuda e acolhimento durante a coleta de dados através dos prontuários.

Aos meus colegas de turma, pela convivência, admiração e respeito: Catherine, Érica, Flávia, Mariana e Rogério.

À amiga Izabel Cristina Monção Gomes, começamos como dupla durante o mestrado e firmamos nossa amizade para a vida.

Aos meus colegas de trabalho do Laboratório de Carga Viral HIV e Hepatites Virais, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ, que acompanharam e torceram o tempo todo por mim: Márcia Braga de Castro, Nadinne Anne Cruz, Ygor Alexandre Fonseca e Vanessa Paiva Leite de Sousa.

Ao José Guillermo Berenguer Flores, estatístico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, por toda consultoria durante o estudo.

Ao Nélio Achão Filho, pela imensa ajuda na construção da pesquisa e de sua formatação inicial.

À professora Teodora Gama, por todo apoio, carinho, revisão e formatação para a qualificação e defesa da dissertação.

À Farmácia do HUGG, que permitiu o início da pesquisa, através da lista de pacientes em tratamento.

À Diana Mariani, por toda orientação na construção do artigo científico, que é o produto final deste estudo.

À Livia Peixoto, pela ajuda na elaboração das apresentações da Qualificação e da Defesa.

Ao amigo Ciro Albado, por todo empenho e dedicação na revisão da apresentação para a Defesa, pelo apoio e torcida.

Ao Gustavo Adolfo Nogueira do Espírito Santo Júnior, pela paciência e por compreender os momentos de ausência durante o mestrado.

Aos pacientes que silenciosamente contribuíram e enriqueceram esta pesquisa e meus conhecimentos.

A todos que não citei, mas que contribuíram direta ou indiretamente para que este momento pudesse se concretizar.

Muito Obrigada!

Resumo

VALDEZ, Cinthia Francisca. **Monitoramento do sucesso terapêutico das pessoas vivendo com HIV, em uso do inibidor da integrase Dolutegravir**. 80 p. Dissertação (Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2021.

Introdução: O Dolutegravir (DTG) surgiu como inibidor da integrase de segunda geração, com elevada barreira genética para mutações. Estudos pré-clínicos mostram grande potência contra o HIV e com poucos eventos adversos em indivíduos que iniciam a TARV. **Metodologia:** Estudo retrospectivo, descritivo e observacional através da análise dos prontuários de 149 pacientes em acompanhamento no ambulatório de imunologia do HUGG, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, mulheres que não pretendiam engravidar e pacientes não coinfectados com tuberculose, em TARV, em uso de DTG acima de seis meses, com valores da carga viral e TCD4+ devidamente registrados nos prontuários. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG. **Objetivo:** Determinar o sucesso terapêutico de pacientes que já estavam em tratamento e que mudaram de esquema e pacientes que eram virgens de tratamento iniciando a TARV com DTG, alcançado a supressão viral e aumento da contagem das células TCD4+. **Resultados:** Os 149 pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro grupo com 78 pacientes que já estavam em tratamento (54 homens e 24 mulheres), com média de idade de 44 anos e mediana (IQR,min-max) 42 (18;25-76), com período de infecção de $11 \pm$ anos (DP=7,6); o segundo grupo com 71 pacientes (53 homens e 18 mulheres) iniciando tratamento, com média de idade de 35 anos (DP=10,8), mediana (IQR,min-max) 3 (2; 1-18) e período de infecção $4 \pm$ anos (DP=3,7). Após 9 meses de tratamento com DTG, os dois grupos apresentaram estes resultados: no primeiro grupo (78), 11 (14,10%) homens e 6 (7,7%) mulheres estavam detectáveis, com média da CV em torno de 13245 cópias m/L e média de log 4,122 e TCD4+ <350mm³; no segundo grupo (71), todas as 18 (100%) mulheres estavam indetectáveis e 3 (5,7%) homens detectáveis, com uma média da CV em torno de 40 cópias m/L e média de log 1,602. Após a troca de esquema do DTG para Raltegravir (RAL), 16 (22,5%) homens com TCD4+<350mm³. O tempo médio em que a CV tornou-se indetectável no primeiro grupo foi de 3,1 meses e no segundo grupo 6,1 meses. Foram utilizados dados paramétricos com valor de significância $P<0,05$. **Conclusão:** Os dois grupos apresentam efetividade no esquema terapêutico com DTG no controle da carga viral e contagem de células TCD4+. O grupo que já se encontrava em tratamento, apresentou diferença na contagem de células TCD4+ a partir de 3 meses de tratamento. O grupo que era virgem de tratamento, a diferença no aumento de células TCD4+ foi observada a partir de 6 meses de tratamento. O esquema com Inibidor da Integrase (INI) DTG apresentou menos frequência de eventos adversos e toxicidade colaterais.

Palavras-chave: Aids. Carga Viral. Dolutegravir. Falha Terapêutica. HIV. TCD4+.

Abstract

VALDEZ, Cinthia Francisca. **Monitoramento do sucesso terapêutico das pessoas vivendo com HIV, em uso do inibidor da integrase Dolutegravir.** 80 p. Dissertação (Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2021.

Introduction: Dolutegravir (DTG) has emerged as a second generation integrase inhibitor with a high genetic barrier to mutations. Preclinical studies show great potency against HIV and with few adverse events in individuals starting ART. **Methodology:** A retrospective, descriptive and observational study was carried out by analyzing the medical records of 149 patients followed up at the immunology outpatient clinic of HUGG, over 18 years of age, of both genders, women who did not intend to become pregnant, and patients not coinfecting with tuberculosis on ART, using DTG for over six months, with viral load and TCD4+ values duly recorded in the medical records. The study was approved by the Research and Ethics Committee of HUGG. **Objective:** To determine the therapeutic success of patients who were already on treatment and changed regimen and patients who were naïve starting ART with DTG, achieved viral suppression and increased the TCD4+ cell counts. **Results:** The 149 patients were divided into two groups: the first group with 78 patients already on treatment (54 men and 24 women), mean age 44 years and median (IQR,min-max) 42 (18;25-76) with infection period $11 \pm$ years (SD=7.6); the second group with 71 patients (53 men and 18 women) starting treatment, mean age 35 years (SD=10.8), median (IQR,min-max) 3 (2; 1-18) and infection period $4 \pm$ years (SD=3.7). After 9 months of treatment with DTG, the two groups showed the results: in the first group (78), 11 (14.10%) men and 6 (7.7%) women were detectable, with mean CV around 13245 copies m/L and mean log 4.122 and TCD4+ <350mm³. In the second group (71), all 18 (100%) women were undetectable and 3 (5.7%) men detectable, with a mean CV around 40 copies m/L and mean log 1.602. After switching regimen from DTG to Raltegravir (RAL) and 16 (22.5%) men with TCD4+<350mm³. The mean when that CV became undetectable in the first group was 3.1 months and in the second group 6.1 months. Parametric data were used with significance value $P < 0.05$. **Conclusion:** Both groups showed effectiveness of the DTG regimen in controlling viral load and TCD4+ cell count. The group that was already in treatment showed a difference in TCD4+ cell count after 3 months of treatment. In the group that was virgin to treatment, the difference in TCD4+ cell increase was observed from 6 months of treatment. The Integrase Inhibitor (INI) DTG regimen showed less frequency of adverse events and side toxicities.

Keywords: Aids. Viral Charge. Dolutegravir. Therapeutic Failure. HIV. TCD4+.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estrutura do HIV-.....	13
Figura 2 -	Ciclo Replicativo do HIV-1.....	14
Figura 3 -	Status do alcance das metas 90-90-90. Brasil, 2012-2020.....	16
Figura 4 -	Evolução da contagem de células TCD4 de pacientes <i>naive</i> HIV em tratamento com DTG, durante o período de 2017 a 2020, no HUGG.....	41
Figura 5 -	Evolução da contagem de células TCD4 de pacientes HIV em tratamento que incorporaram o DTG ao esquema antirretroviral, durante o período de 2017 a 2020, no HUGG.....	42
Quadro 1 -	Antirretrovirais fornecidos pelo SUS.....	24
Quadro 2 -	Tempo médio (em meses) em que a carga viral fica indetectável.....	35
Gráfico 1 -	Total de pacientes no HUGG, em tratamento e iniciando tratamento com DTG.....	30
Gráfico 2 -	Total de pacientes iniciando tratamento e em tratamento, que relataram efeitos adversos após esquema com DTG	39
Gráfico 3 -	Total de homens e mulheres que iniciaram tratamento e mudaram de esquema após o DTG.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Pacientes em tratamento com DTG, antes do início do estudo..	31
Tabela 2 -	Carga viral TCD4+ antes do início com DTG	31
Tabela 3 -	Carga Viral e TCD4+ após 3 meses de tratamento com DTG...	32
Tabela 4 -	Total de pacientes em tratamento que ficaram indetectáveis, após 6 e 9 meses (n=78)	32
Tabela 5 -	Pacientes virgens (naive) iniciando tratamento (n=71)	33
Tabela 6 -	Carga viral e TCD4+ antes do início do tratamento com DTG....	33
Tabela 7 -	Carga viral e TCD4+ após 3 meses com DTG	34
Tabela 8 -	Total de pacientes (naive) que ficaram indetectáveis após 6 e 9 meses com DTG	34
Tabela 9 -	Medicações usadas antes do início do tratamento com DTG.....	35
Tabela 10 -	Total de pacientes com carga detectável antes do tratamento com DTG, segundo o esquema terapêutico.....	36
Tabela 11 -	Avaliação da adesão dos pacientes ao medicamento DTG, de acordo com as informações relatadas nos prontuários.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	- Lamivudina
ABC	- Abacavir
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	- Antirretroviral
ATZ	- Atazanavir
AZT	- Zidovudina
CDC	- Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
CV	- Carga Viral
d4T	- Estavudina
DDAHV	- Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais
ddc	- Zalcitabina
DDI	- Didanosina
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
DRV	- Darunavir
DTG	- Dolutegravir
ECR	- Ensaio Clínico Randomizados
EFV	- Efavirenz
ETR	- Etravirina
FPV	- Fosamprenavir
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HUGG	- Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IAC	- Inibidores Antagonistas do CCR5
IF	- Inibidores de Fusão
INI	- Inibidor da Integrase
IP	- Inibidor da Protease
INSTIs	- Inibidores de Transferência de Fita da Integrase
IST	- Infecções Sexualmente Transmissíveis
ITR	- Inibidor da Transcriptase Reversa
ITRRNs	- Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
LPV	- Lopinavir
MS	- Ministério da Saúde
MVQ	- Maraviroque
NFV	- Nelfinavir
NVP	- Neviparina
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPAS	- Organização Pan-Americana de Saúde
PCDT	- Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PVHIV	- Pessoas Vivendo Com HIV/Aids
RAL	- Raltegravir
RNA	- Ácido Ribonucleico
RTV	- Ritonavir
SICLOM	- Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	- Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral
SQV	- Saquinavir
SUS	- Sistema Único de Saúde
SVS	- Secretaria de Vigilância em Saúde
TARV	- Terapia Antirretroviral
TCD4+	- Linfócitos do tipo CD4
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	- Tenofovir
TPV	- Tipranavir
UNAIDS	- Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/Aids
WHO	- World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 JUSTIFICATIVA.....	25
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 OBJETIVO GERAL.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4 METODOLOGIA.....	27
5 RESULTADOS.....	30
6 DISCUSSÃO.....	43
7 CONCLUSÃO.....	47
8 PRODUTO FINAL.....	48
REFERÊNCIAS.....	63
APÊNDICES.....	68
ANEXOS.....	74

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) foi reconhecida como doença em meados de 1981, pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), nos Estados Unidos.

Em 1983, cientistas do Instituto Pasteur, na França, identificaram um agente infeccioso nos linfonodos de um paciente que apresentava linfadenopatia aguda, sendo este primeiramente chamado de Vírus Associado à Linfadenopatia, ou LAV, e posteriormente, denominado de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), identificado como o causador da Aids do tipo 1 (HIV-1) (BARRÉ-SINOUSI *et al.*, 1983; GALLO; MONTAGNIER, 2003).

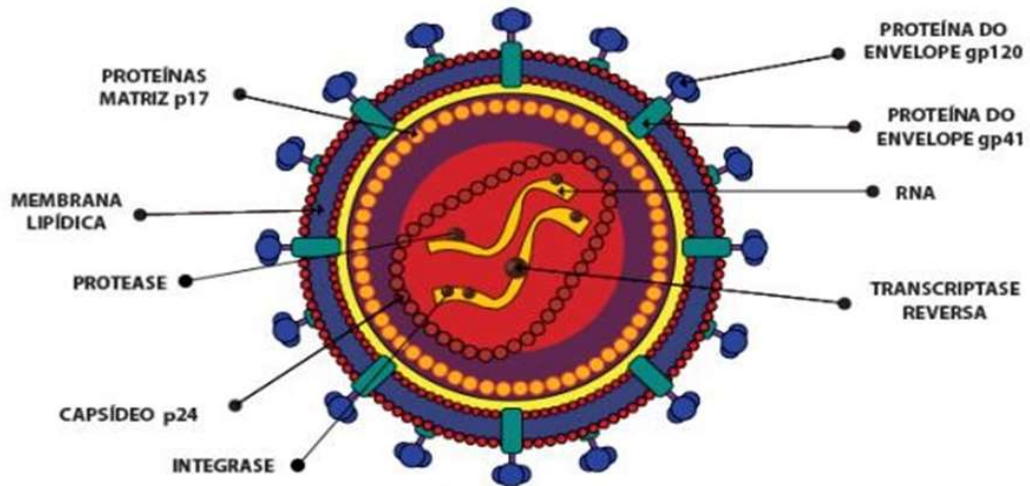
No Brasil, os primeiros casos ocorreram em São Paulo, em 1982, sendo identificados naquele ano mais de 21 casos, só na cidade de São Paulo. (SADALA; MARQUES, 2006).

O HIV pertence ao gênero Lentivírus, da família Retroviridae (COFFIN *et al.*, 1986). O vírus apresenta algumas características, dentre elas, genoma em RNA. A estrutura do HIV consiste em duas fitas de RNA e associada a ela está a enzima transcriptase reversa. O núcleo é constituído por unidades p24 formando o capsídeo interno e p17 a matriz externa. O vírus tem outras enzimas que são: protease e integrase. A integrase é uma enzima importante para a integração do genoma do vírus no genoma do hospedeiro.

Após a célula sofrer replicação e as proteínas forem produzidas, elas serão degradadas pelas proteases. Isso desenvolverá diferentes antígenos que são encontrados na superfície do HIV, são eles: o gp 120 e o gp41 (FAUCI, 1988).

A figura 1 retrata a estrutura do HIV-1.

Figura 1 - Estrutura do HIV-1



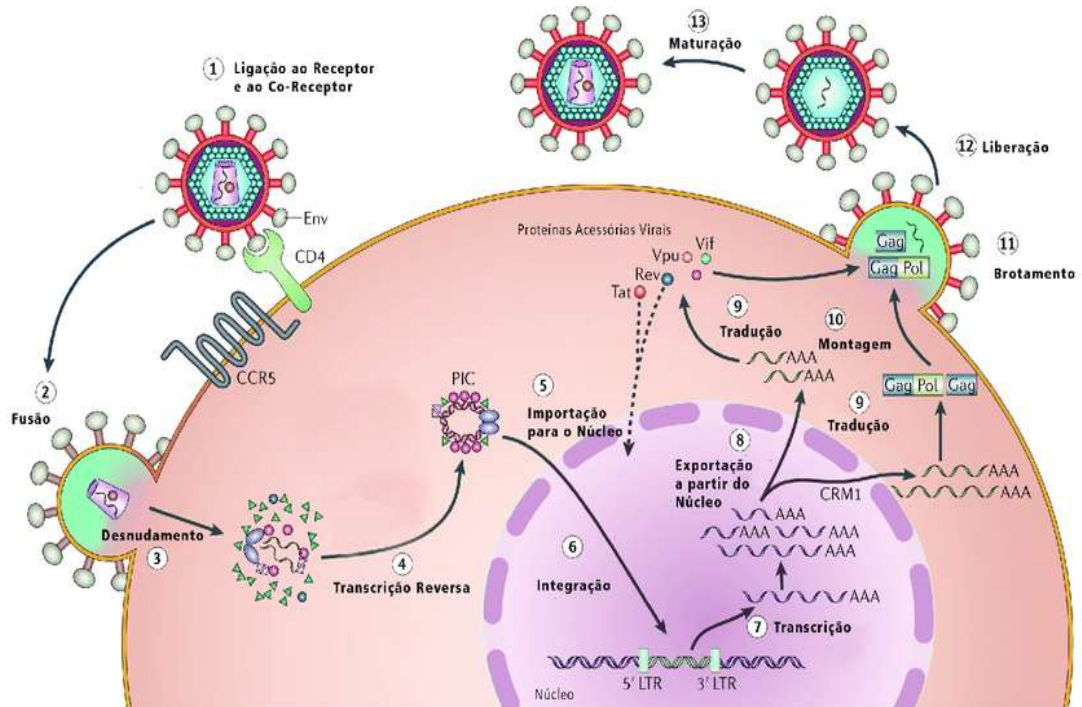
Fonte: PIRES *et al.*, 2014.

Ciclo Replicativo do HIV-1

O ciclo replicativo do HIV-1 ocorre em etapas diferentes (Figura 2). Na etapa inicial, envolve o processo de adsorção, fusão, desnudamento, transcrição reversa e integração do genoma viral ao genoma da célula hospedeira. A expressão do genoma proviral integrado e os processos que levam à montagem e maturação do vírus representam a etapa final.

Quando o HIV-1 entra na célula do hospedeiro acontece pela interação de domínios variáveis da gp120 à molécula CD4 da célula hospedeira, receptor primário presente nas células dendríticas, macrófagos e linfócitos T. Essa interação provoca alterações nas moléculas gp120, mostrando novos sítios de ligação aos receptores de quimiocinas, também chamados de co-receptores ou receptores secundários (FORSMAN; WEISS, 2008; FREED, 2001).

Figura 2 - Ciclo Replicativo do HIV-1



Fonte: FERREIRA JÚNIOR *et al.*, 2014.

Transmissão do Vírus

Mesmo com todo empenho adotado no controle ao longo dos anos, a aids ainda atinge muitas pessoas em todo o mundo. A via de transmissão mais predominante desta infecção é a sexual, representando 75% do total de casos no mundo, mas a transmissão também acontece por transfusão sanguínea e vertical. (CARNICER-PONT; VIVES; CASABONA I BARBARÀ, 2011; MANAVI, 2016).

Desde o surgimento dos primeiros casos, uma das principais formas de transmissão do vírus é a relação sexual desprotegida. A transmissão do HIV é possível durante a prática sexual que envolva contato com fluidos entre os parceiros (LEVY, 2015).

A presença de infecções sexualmente transmissíveis (IST), em especial as lesões ulcerativas, eleva o risco da transmissão sexual do vírus (WARD; RÖNN, 2016).

Em 1996, através da Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996¹, o Ministério da Saúde iniciou um programa de alta eficácia de cuidado às pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHIV), que permitiu o acesso universal de medicamentos antirretrovirais (ARV) no Sistema Único de Saúde (SUS), oferecendo uma melhor qualidade de vida e reduzindo a mortalidade por aids em todo o país (BRASIL, 1996).

O Brasil foi pioneiro ao adotar uma política pública de acesso universal aos medicamentos e propiciou a mudança na característica da aids, de um agravo de alta letalidade para doença crônica controlável (POLEJACK; SEIDL, 2010). Desde 2013, o SUS garante tratamento para todas as PVHIV, independentemente da carga viral.

O uso regular dos antirretrovirais e a boa adesão ao tratamento proporcionam grandes benefícios individuais, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a infecção pelo vírus. A política de acesso universal viabilizou um relevante aumento na sobrevivência, com redução de aproximadamente 50% (cinquenta por cento) nos casos de internações relacionadas à aids, com distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV logo após o diagnóstico (BRASIL, [2019]).

Atualmente, segundo o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, os novos números da epidemia revelam que de 1980 até junho de 2020, cerca de 1.011.617 PVHIV estejam em tratamento no país.

No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV e 37.308 casos de aids notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e registrados no SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos). Desde o ano de 2012, vem diminuindo a taxa de detecção de aids no Brasil, que passou de 21,9/100 mil habitantes (2012) para 17,8/100 mil habitantes em 2019, apresentando um decréscimo de 18,7%. Esta redução na taxa de detecção tem sido mais acentuada desde o início da recomendação do tratamento para todos, implementada em 2013. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HIV E AIDS, 2020).

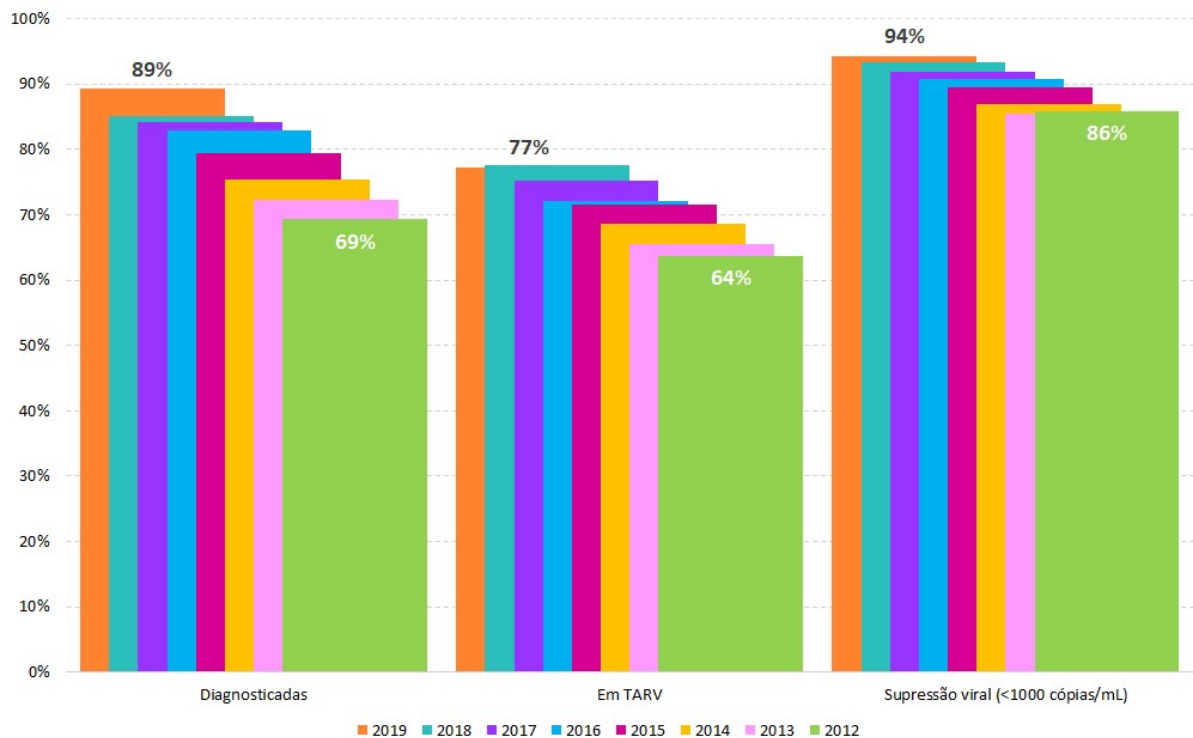
Atualmente, são 38 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo (UNAIDS, 2020b).

¹ Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9313.htm. Acesso em: 14 set. 2018.

Em 2014, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) lançou uma proposta de eliminar mundialmente a pandemia da aids até o ano de 2030, pelo cumprimento da meta intitulada 90-90-90, que significa testar 90% da população com HIV, tratar 90% dos casos positivos, manter 90% das pessoas em tratamento com carga viral indetectável e atingir essa meta até 2020 (UNAIDS, 2015).

O Brasil tem hoje uma das maiores coberturas de tratamento antirretroviral entre os países de baixa e média renda (BRASIL, 2020a). A figura 3, abaixo, representa o progresso do Brasil rumo às metas de tratamento estabelecidas.

Figura 3 – Status do alcance das metas 90-90-90. Brasil, 2012-20.



Fonte: Brasil, 2020.

Um novo relatório da UNAIDS mostra um progresso significativo sobre o avanço do combate à doença, mas altamente desigual, principalmente na expansão do acesso à terapia antirretroviral (TARV). Por essas e outras razões, as metas globais de HIV estabelecidas para 2020 não foram alcançadas.

As metas perdidas resultaram em 3,5 milhões a mais de infecções por HIV, além do acréscimo de 820 mil óbitos relacionados à aids desde 2015. E a resposta global pode ser atrasada em dez anos ou mais se a pandemia de Covid-19 interromper o tratamento dos pacientes.

O mundo começou a viver em 2019 um surto do novo coronavírus cujo patógeno SARS-Cov-2 teve origem na cidade de Wuhan na China. O vírus se espalhou pelos 6 continentes e em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde - OMS - decretou pandemia (OPAS; OMS, [2020]).

Foi realizada uma nova análise revelando os impactos potenciais que a Covid-19 provocou na produção e distribuição de medicamentos nos países de baixa e média renda, após *lockdowns* e fechamentos de fronteiras que foram impostos para impedir a propagação do novo coronavírus. Estatísticas recentes estimam que uma interrupção completa de 6 meses no tratamento do HIV pode levar a mais de 500 mil mortes relacionadas à aids (UNAIDS, 2020a).

Terapia Antirretroviral (TARV)

O objetivo principal da terapia antirretroviral é reduzir a replicação viral e com isso preservar o sistema imunológico e, como consequência, retardar a progressão da doença, além de reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao HIV, aumentando assim o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada. Quando bem utilizada, a terapia antirretroviral adia a evolução para a aids, mas sua administração ocasiona uma série de efeitos colaterais ao paciente e interações medicamentosas, além do fato de que as terapias falham em manter uma supressão viral duradoura em grande parte dos pacientes (SENDI *et al.*, 1999).

A adesão à terapia antirretroviral está relacionada à aceitação e à adaptação de um determinado regime terapêutico no dia a dia das pessoas em tratamento. Existe uma importante participação e responsabilidade do paciente nas decisões que se fazem necessárias ao longo do tempo. Durante todo o tratamento, há uma ligação muito forte entre o médico e o paciente para que o acompanhamento seja compreendido por toda a sua importância. A adesão do paciente precisa ser acompanhada e monitorada clinicamente.

É no monitoramento clínico que será possível identificar aqueles que aderiram ou não ao tratamento. O fato de não fazerem boa adesão pode ser por vários fatores, como: falta de apoio do serviço social, informações recebidas pela equipe multidisciplinar, pelas unidades de saúde e por efeitos adversos à terapia. (SOUZA *et al.*, 2019).

Mesmo com os importantes avanços obtidos com as terapias antirretrovirais, a taxa de falha virológica nos pacientes em primeira linha de tratamento antirretroviral (TARV), no Brasil, está entre 20% a 30%, causada, em grande parte, pela má adesão e pela resistência primária ou transmitida. O uso dos medicamentos antirretrovirais no Brasil tem aumentado a sobrevida e melhorado a qualidade de vida dos pacientes com HIV/aids, mas em alguns indivíduos podem apresentar falha terapêutica devido à existência de mutações de resistência do HIV, entre outros fatores.

Uma das principais consequências da falha virológica é o surgimento de cepas resistentes aos inibidores da transcriptase reversa (ITR) e da protease (IP), que constituíam os principais alvos da terapia ARV (KURITZKES *et al.*, 2008), provocando resistência aos ARVS (resistência secundária). A resistência primária, na ausência de exposição aos ARVS, sugere vírus que apresentam mutações de resistência transmitida de uma pessoa com resistência adquirida. (COUTO-FERNANDEZ *et al.*, 2005).

A TARV inicial tem maior probabilidade de falhar em pacientes infectados com vírus que já possuem mutações resistentes aos medicamentos (LITTLE *et al.*, 2002).

Recentemente no Brasil, observou-se uma prevalência de resistência primária de 9,5% a estes inibidores da transcriptase reversa, principalmente o Efavirenz (EFV), largamente utilizado na maioria dos esquemas terapêuticos. (ARRUDA *et al.*, 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugeriu novas estratégias de controle de resistência viral do HIV, para ajudar países a enfrentar a resistência a esses medicamentos, que acontece quando as pessoas muitas vezes, por não terem acesso contínuo, não aderem ao tratamento prescrito. Os indivíduos com resistência aos medicamentos antirretrovirais começarão a ter falha terapêutica e poderão transmitir os vírus resistentes a outras pessoas.

O aumento da resistência pode elevar o número de infecções e óbitos. A OMS, portanto, está emitindo novas orientações que incluem implantação e fortalecimento

de ações de prevenção da resistência e monitoramento sistemático e periódico da circulação de cepas resistentes, em locais com ampla utilização de antirretrovirais, tais como o Brasil e países desenvolvidos (WHO, 2017).

A indicação para o tratamento cada vez mais precoce é uma tendência à medida que cresce o entendimento sobre a infecção com o objetivo de reduzir a transmissão do vírus.

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda que o tratamento antirretroviral seja oferecido a todas as PVHIV, independentemente da contagem de células TCD4+, que era anteriormente utilizada como critério para início do tratamento, medida que faz crescer o entendimento sobre a infecção e que a TARV deve ser iniciada quando a PVHIV estiver informada sobre seus benefícios e riscos, além de fortemente motivada e preparada para o tratamento (BRASIL, 2018).

A monitorização das células TCD4+ é usada como parâmetro laboratorial e como indicador de infecções oportunistas, sobretudo em pacientes sintomáticos. Por esse motivo, esse exame não deve ser utilizado para o monitoramento clínico da PVHIV quando estiver assintomático, em TARV, indetectável e ter mostrado dois exames consecutivos com intervalo mínimo de seis meses entre um e outro e que estejam superior a 350 céls/mm³, pois não apresenta benefícios no monitoramento clínico, pois o foco do tratamento é a carga viral (PINTO NETO *et al.*, 2021). Desde 2015, estas recomendações foram adotadas pelo PCDT - (PROCOLO CLÍNICO DE DIRETRIZES TERAPÊUTICAS)².

Inibidores da Transcriptase Reversa (TR)

O primeiro antirretroviral utilizado para o tratamento de pacientes infectados com HIV-1 foi a Zidovudina (AZT), um inibidor da enzima viral TR, em 1987 (FISCHL *et al.*, 1987). O AZT foi inicialmente utilizado como um agente antitumor. Porém, sua atividade antirretroviral contra o vírus de leucemia em murinos demonstrou atividade inibitória contra HIV-1 *in vitro* e tornou-se o primeiro fármaco a ser aprovado para o tratamento da AIDS.

² Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>. Acesso em: 28 jun. 2021.

Este sucesso inicial estimulou a avaliação da atividade anti-HIV de diversos análogos de nucleosídeos, o que resultou na aprovação dos atuais inibidores de TR nucleotídicos/nucleosídicos. Essa classe de medicamentos atua sobre a enzima transcriptase reversa. São eles: Abacavir (ABC), Didanosina (ddl), Lamivudina (3TC), Tenofovir (TDF), Zidovudina (AZT), Estavudina (d4T), Zalcitabina (ddc).

Os Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa - ITRNNs também atuam sobre a enzima transcriptase reversa, bloqueando diretamente sua ação e a multiplicação do vírus, são eles: Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP), Etravirina (ETR). (BROJAN *et al.*, 2020).

Inibidores da Protease (IP)

Os inibidores da protease que atuam nessa enzima bloqueiam a sua ação impedindo a produção de novas cópias de células infectadas pelo HIV. São responsáveis pelo processamento das poliproteínas gag e gag-pol, levando à formação das proteínas estruturais e funcionais responsáveis pela nova formação da estrutura de uma partícula do vírus. São inibidores da protease: Atazanavir (ATZ), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV), Tipranavir (TPV). (BRIK; WONG, 2003).

Inibidores de Fusão (IF)

É uma estratégia no combate à replicação viral na prevenção da entrada do HIV na célula de defesa do organismo. Apresentam vantagem em relação a outros antirretrovirais, pois a quantidade e tamanho do comprimido são menores, com poucos efeitos adversos, como: ausências de intolerância gastrointestinal. Uma vez unido ao CD4, através da glicoproteína gp120 que é encontrada na sua superfície, o HIV ativa outras proteínas na superfície da célula humana, conhecidas como co-receptores CCR5 e CXCR4, completando assim a fusão. A Enfuvirtida é um exemplo deste antirretroviral que vem sendo usado em terapia de resgate (SOUZA, 2005).

Inibidores Antagonistas do CCR5 (IAC)

Classe conhecida como inibidores de entrada. Bloqueiam os co-receptores CCR5 utilizados pelo HIV para entrar na célula. Nesta classe de inibidores se encontra o Maraviroque, um antagonista CCR5 de baixo peso molecular usado no tratamento de pessoas infectadas pelo HIV, que abrigam vírus R5 resistentes ao tratamento convencional. Segundo Sayana e Khanlou (2009), este medicamento “Geralmente é

bem tolerado e seu desenvolvimento está respondendo a uma necessidade desesperada de novas classes de agentes ARVS que podem ter como alvo novas etapas do ciclo de vida do HIV e não compartilham a resistência cruzada com a terapia atualmente disponível". (SAYANA; KHANLOU, 2009).

Inibidores da Integrase (INI)

Nesta classe de inibidores se encontra o foco desta pesquisa.

Ainda nos anos de 1990, surgiram os primeiros estudos com inibidores da integrase do HIV. Muitos resultados foram bem-sucedidos por ser a integrase uma enzima que apresenta menor variabilidade genética. Do ponto de vista teórico, apesar de ser mais conservada, apresenta maior dificuldade para selecionar mutações associadas com resistência.

Apresenta também sinergismo da potência com outros ARVS, inclusive, com vírus que apresenta resistência aos inibidores da transcriptase reversa. Inicialmente, inibidores da integrase apresentavam potência contra o HIV, com alto custo de produção, limitações farmacocinéticas, uso injetável e tempo de meia-vida (considerado extremamente curto) não permitiram o avanço do seu uso clínico. O Raltegravir (RAL) foi considerado o INI de primeira geração (SPRINZ, 2016).

O primeiro estudo a demonstrar a superioridade de INI para o início do tratamento de pacientes infectados com HIV foi o Startmrk, com o inibidor RAL, que inicialmente mostrou-se equivalente ao EFV (LENNOX *et al.*, 2010). Desde a sua introdução na prática clínica, o RAL tornou-se amplamente utilizado para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV e inicialmente sua utilização se deu no resgate do tratamento e só mais tarde utilizado no início da TARV. Mesmo com a chegada de novos inibidores de transferência de fita da integrase (INSTIs), com vantagens em termos de conveniência de dosagem e barreira genética mais alta, o RAL resistiu ao tempo, com seu perfil de tolerância favorável, sem efeitos colaterais significantes e considerado um antirretroviral bem relevante. O RAL e o DTG estão atualmente entre os INI mais comumente usados e que fazem parte dos regimes preferenciais da TARV. (MIGUEL *et al.*, 2018).

O DTG surgiu como um INI de segunda geração, com elevada barreira genética para mutações e, desde seus estudos pré-clínicos, mostrou grande potência contra o HIV e um bom perfil farmacológico com poucos eventos adversos em

indivíduos que iniciam TARV, obtendo sua aprovação desde 2013. Estudos clínicos randomizados, de fase II, mostraram que, independentemente da dose, o DTG era bem mais tolerado que o EFV.

O DTG tem ação equivalente em homens e mulheres. Estudos demonstraram que a eficácia, boa tolerância e segurança dos ARVS melhoraram com a introdução de novas classes como os INI. (WALMSLEY *et al.*, 2013).

O DTG é administrado uma vez ao dia com um único comprimido de 50mg e é a baixa dosagem que permite a combinação de dose fixa apresentando vantagem de poucas interações medicamentosas. No entanto, a evidência mais convincente até o momento são os resultados de 48 semanas, de dois grandes ensaios clínicos randomizados (ECR) que incluem o DTG. (CURTIS *et al.*, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda em suas diretrizes o DTG, como opção inicial da TARV para todos (OMS, 2019).

O DTG atua impedindo a introdução do cDNA do HIV no genoma do linfócito TCD4 do hospedeiro, impossibilitando assim a sua multiplicação. Ele inibe o HIV ligando-se ao sítio ativo da integrase bloqueando a etapa de transferência de integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) retroviral, que é essencial ao ciclo de replicação do HIV. É importante salientar uma característica especial da classe dos INI, sua utilização provoca uma queda mais rápida na carga viral do indivíduo. O tratamento com DTG apresenta como principal vantagem a rápida supressão virológica. (BOSWELL; FOISY; HUGHES, 2018).

Desde janeiro de 2017, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV e das Hepatites Virais, do Ministério da Saúde passou a oferecer o DTG aos pacientes que desenvolveram resistência aos medicamentos anteriores e também para aqueles que estão em fase inicial da TARV (*naive* ou virgens de tratamento), por oferecer maior eficácia e menos efeitos colaterais.

O Brasil obteve destaque no cenário internacional ao implementar o tratamento com DTG. O esquema recomendado pelo MS, para início do tratamento, consiste na combinação dos inibidores da transcriptase reversa, sendo utilizado o Tenofovir (TDF) e a Lamivudina (3TC), em conjunto com o INI (DTG).

Quando o DTG foi introduzido como primeiro esquema pelo Ministério da Saúde, em alguns casos especiais não podiam ser administrados como em gestantes, mulheres que pretendiam engravidar e pessoas coinfectadas com tuberculose. Nesses casos, as pessoas deveriam ter esse medicamento substituído. (BRASIL, 2016).

Em dezembro de 2019, o Ofício Circular nº 47/2019/CGAHV/DCCI./SVS/MS, (substituído pelo Ofício Circular nº 2 de 21 de janeiro de 2020/CGAHV/.DCCI/SVS/MS³) foi publicado informando sobre o uso do DTG em pessoas coinfectadas com tuberculose e em uso de rifampicina. A resposta virológica no contexto do tratamento com o medicamento DTG é mais rápida. O uso deste medicamento entre os adultos aumenta em 42% a chance de supressão viral, que é a diminuição da carga viral no sangue periférico quando comparado ao tratamento com EFV, anteriormente empregado pelo SUS como primeira linha. (BRASIL, 2019).

No Brasil, desde 2017, cerca de 76.713 pessoas utilizam DTG como primeira linha e outros 45.645 incluíram esse medicamento na terapia antirretroviral. Somados, são mais de 122 mil brasileiros vivendo com o HIV utilizando o DTG em seus esquemas de tratamento antirretroviral. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HIV E AIDS, 2020).

Tratamento Antirretroviral no Brasil

No Brasil, as pessoas infectadas pelo HIV têm acesso gratuito à TARV. A adesão ao tratamento é extremamente importante diante da perspectiva de uma vida longa e com qualidade. Estudos indicam que o uso do esquema terapêutico deve ser igual ou superior a 95% das doses prescritas para que a eficácia do tratamento possa ser alcançada com a supressão da carga viral. Uma adesão insatisfatória pode estar associada à resistência viral. (SMITH, 2006).

Ensaio clínico mostram que é uma opção eficaz, segura para os pacientes que estão em tratamento e que iniciam a terapia antirretroviral. O desfecho primário foi a supressão virológica de 48 semanas em esquemas de 3 drogas. Os desfechos secundários incluíram alteração na contagem de células TCD4+ desde o início em relação à linha de base e segurança relacionados a medicamentos. O tratamento

³ Substituição do ofício circular nº 47/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfeção tuberculose e HIV em uso de rifampicina.

incluindo o DTG tem mostrado ser uma das melhores opções para adesão à TARV de pacientes infectados com HIV, pois apresenta baixo risco de interação medicamentosa e rápida supressão da carga viral (RADFORD *et al.*, 2019). O quadro 1, a seguir, relaciona os antirretrovirais fornecidos pelo SUS.

Quadro 1 - Antirretrovirais fornecidos pelo SUS

Item	Descrição	Unidade de fornecimento
1	Abacavir (ABC) 300mg	Comprimido revestido
2	Abacavir (ABC) Solução oral	Frasco
3	Atazanavir (ATV) 200mg	Cápsula gelatinosa dura
4	Atazanavir (ATV) 300mg	Cápsula gelatinosa dura
5	Darunavir (DRV) 75mg	Comprimido revestido
6	Darunavir (DRV) 150mg	Comprimido revestido
7	Darunavir (DRV) 600mg	Comprimido revestido
8	Dolutegravir (DTG) 50mg	Comprimido revestido
9	Efavirenz (EFZ) 200mg	Cápsula gelatinosa dura
10	Efavirenz (EFZ) 600mg	Comprimido revestido
11	Efavirenz (EFZ) Solução Oral	Frasco
12	Enfuvirtida (T20)	Frasco-ampola
13	Etravirina (ETR) 100mgc	Comprimido revestido
14	Etravirina (ETR) 200mg	Comprimido revestido
15	Fosamprenavir (FPV) Suspensão Oral	Frasco
16	Lamivudina (3TC) 150mg	Comprimido revestido
17	Lamivudina 150mg+Zidovudina300mg (AZT+3TC)	Comprimido revestido
18	Lamivudina (3TC) Solução Oral	Frasco
19	Lopinavir 100mg + Ritonavir 25mg (LPV/r)	Comprimido revestido
20	Lopinavir (LPV/r) Solução Oral	Frasco
21	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 200mg + 50mg	Comprimido revestido
22	Maraviroque (MVQ) 150mg	Comprimido revestido
23	Nevirapina (NVP) 200mg	Comprimido simples
24	Nevirapina (NVP) Suspensão oral	Frasco
25	Raltegravir (RAL) 100mg	Comprimido mastigável
26	Raltegravir (RAL) 400mg	Comprimido revestido
27	Ritonavir (RTV) 100mg	Comprimido revestido
28	Ritonavir (RTV) Solução Oral	Frasco
29	Tenofovir (TDF) 300mg	Comprimido revestido
30	Tenofovir (TDF) 300mg + Entricitabina 200mg	Comprimido revestido
31	Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg	Comprimido revestido
32	Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg+Efavirenz 600mg	Comprimido revestido
33	Tipranavir (TPV) Solução Oral	Frasco
34	Tipranavir (TPV) 250mg	Cápsula Gelatinosa Mole
35	Zidovudina (AZT) 100mg	Cápsula gelatinosa dura
36	Zidovudina (AZT) Solução Injetável	Frasco-ampola
37	Zidovudina (AZT) Xarope	Frasco

Fonte: DIAHV/SVS/MS/2019

2 JUSTIFICATIVA

Até o momento, os dados da literatura apresentam poucas informações sobre o surgimento de resistência ao DTG. Esse medicamento apresenta uma maior barreira genética à resistência do que outros inibidores da mesma classe demonstrando resultados seguros para os pacientes que o utilizam no tratamento antirretroviral.

No Brasil, há poucos estudos que permitem confirmar se a resistência ao DTG realmente é baixa no país e qual o índice de efeitos adversos a este medicamento, o que torna extremamente importante conhecer a efetividade destes novos esquemas contendo DTG ao manter a carga viral do HIV indetectável e elevar a contagem das células TCD4⁺.

Desde janeiro de 2017, o Brasil adotou o procedimento de administrar esquemas contendo DTG a todos os pacientes recém-diagnosticados.

Alguns estudos (MONDI *et al.*, 2019; CRUCIANI; PARISI, 2019) informam que pacientes virgens de tratamento têm obtido sucesso terapêutico com a utilização do DTG, motivo pelo qual se faz necessário monitorar o tempo que os pacientes levam para se tornar indetectáveis e o tempo de surgimento de resistência a esse INI e seus efeitos adversos, sendo esse medicamento recomendado como primeira linha de tratamento. A resistência aos medicamentos é uma das principais barreiras no tratamento do paciente com HIV.

Esta pesquisa se torna de grande importância para o monitoramento do sucesso da terapia com DTG amplamente utilizada no Brasil, tendo em vista que atingir e manter a carga viral indetectável das PVHIV, como reduzir a quase zero o risco de transmissão do vírus. Os resultados positivos da pesquisa poderão contribuir para validar as medidas adotadas com a mudança dos protocolos de tratamento clínico mantendo o DTG como esquema preferencial para a TARV de primeira linha.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o sucesso terapêutico através de um estudo retrospectivo pela análise de prontuários, das PVHIV e em uso do antirretroviral DTG, para avaliação da evolução do tratamento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Acompanhar os dados contidos nos prontuários de uma coorte de pacientes que permitirá identificar o sucesso ou falha terapêutica em indivíduos que iniciaram tratamento antirretroviral, incluindo DTG no primeiro esquema terapêutico e indivíduos que já estavam em tratamento com outros antirretrovirais e que mudaram de esquema para DTG;
- Levantar os dados da contagem de células CD4 antes e após o início do tratamento;
- Determinar o índice de efeitos adversos causados pelo uso do DTG;
- Determinar o tempo médio em que a carga viral dos pacientes torna-se indetectável;
- Identificar os pacientes que não se tornaram indetectáveis mesmo depois dos meses de tratamento com DTG.

4 METODOLOGIA

No período de outubro de 2019 a outubro de 2020⁴, foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e observacional pela análise de prontuários de pacientes em acompanhamento no tratamento antirretroviral no ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – HUGG, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

De um total de 411 pacientes acompanhados no HUGG, em uso do DTG, foram selecionados 150 pacientes através do cálculo amostral com IC=95%, com diagnóstico positivo para HIV, baseado nas normas do Ministério da Saúde. Foram selecionados os maiores de 18 anos de ambos os sexos, sem registro de coinfeção com tuberculose e as mulheres que não pretendiam engravidar, ou seja, os pacientes com essas características que tinham documentados em seus prontuários a terapia antirretroviral, incluindo o DTG, num período superior a 6 meses e anotados os valores de contagem de células TCD4+ e carga viral (CV).

Na primeira etapa da pesquisa, foi elaborado um questionário (Apêndice 2) que teve a finalidade de caracterizar os participantes através da coleta de informações relevantes relatadas nos prontuários.

Na segunda etapa da pesquisa, foi efetivada a coleta dos dados clínicos. Criamos um banco de dados com todas as informações necessárias para o estudo, como: registro do prontuário no HUGG, nome, sexo, data de nascimento, data do primeiro e do último teste de HIV, data da primeira consulta no hospital, data da coleta dos exames de carga viral e contagem de células TCD4+, início da TARV e esquema prescrito, tempo de terapia, efeitos adversos relatados, data de mudança de esquema quando necessário e o motivo, e informações de medicações usadas em outros tratamentos.

Os pacientes que não tiveram relatados os efeitos adversos em seus prontuários, foram considerados sem queixas. Todos os efeitos adversos foram registrados, mas somente 21 pacientes relataram e foram analisados: alergia, alterações do sono, alterações de humor, cefaleia, cansaço e intolerância

⁴ Neste período de um ano houve uma interrupção de 5 meses e meio (março a agosto de 2020) em função da pandemia de Covid-19, tendo sido retomado no final de agosto de 2020.

gastrointestinal. A avaliação do nível de adesão ao tratamento foi baseada nos relatos dos pacientes durante a consulta médica.

Os prontuários foram selecionados de forma aleatória, sendo excluídos aqueles que não continham informações suficientes necessárias. Também foram excluídos prontuários daqueles pacientes que não tinham relato de boa adesão ao tratamento.

O TCLE (Apêndice 1) foi anexado ao prontuário para ser assinado pelo paciente durante a consulta de acompanhamento, ou, posteriormente, na consulta de retorno ao ambulatório de imunologia.

A coleta de dados da pesquisa foi condicionada à assinatura do documento, de acordo com os aspectos éticos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). Todas as informações clínicas necessárias para o presente estudo foram obtidas a partir da leitura dos prontuários de cada participante. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – HUGG – UNIRIO – com parecer substanciado protocolado CAAE: 13664919.0.0000.5258.

A coleta de dados foi iniciada em outubro de 2019 e suspensa em março de 2020, com 100 prontuários analisados. Foi necessária a interrupção presencial das análises dos prontuários devido à pandemia do novo coronavírus, que provocou um distanciamento social e suspensão das atividades presenciais por cinco meses e meio. As análises foram retomadas no final do mês de agosto de 2020 e concluídas no final de outubro de 2020, alcançando o propósito da coleta de dados para o presente estudo.

Para pacientes com um ou dois registros de exames de acompanhamento no momento da consulta ao prontuário, a carga viral e TCD4/8 foram verificados e confirmados através do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos TCD4+/TCD8+ e Carga Viral (SISCEL), nos tempos 3, 6, 9 e 12 meses após o início do TARV, para os pacientes recrutados com período de tratamento igual e pouco superior a 6 meses de DTG.

O sucesso do tratamento é a definição da carga viral indetectável em exames consecutivos. A falha terapêutica foi definida de acordo com os critérios do Ministério

da Saúde para falha virológica, que tem como base a presença de carga viral detectável (>40 cópias/mL), após 6 meses de tratamento.

Após a análise dos prontuários e conhecimento do perfil da nossa população de estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos: (78) pacientes que já estavam em tratamento com carga viral indetectável e que fizeram mudança de esquema para DTG e (71) pacientes que eram virgens de tratamento (naive) e que iniciaram a TARV com DTG a partir de janeiro de 2017, quando este medicamento foi inserido, pelo Ministério da Saúde, no tratamento de primeira linha.

Foram utilizados dados paramétricos e considerado como significante o valor $P < 0,05$. Essas informações foram elaboradas e registradas em um banco de dados criado para o estudo (planilha Microsoft Excel 2017) e analisadas através do programa Graphpad Prism versão 6.0 ou do aplicativo R versão 3.4.3.

O método utilizado para a realização dos exames de carga viral foi o PCR em Tempo Real/Abbott Real Time HIV-1, Limite inferior de quantificação: 40 cópias m/L e Limite superior de quantificação: 10.000.000 cópias /mL. O material biológico utilizado foi o plasma.

A técnica utilizada para a realização dos testes para contagem dos linfócitos TCD4+ foi a Citometria de Fluxo – Facscalibur – Multitest. O material biológico utilizado foi o sangue total.

5 RESULTADOS

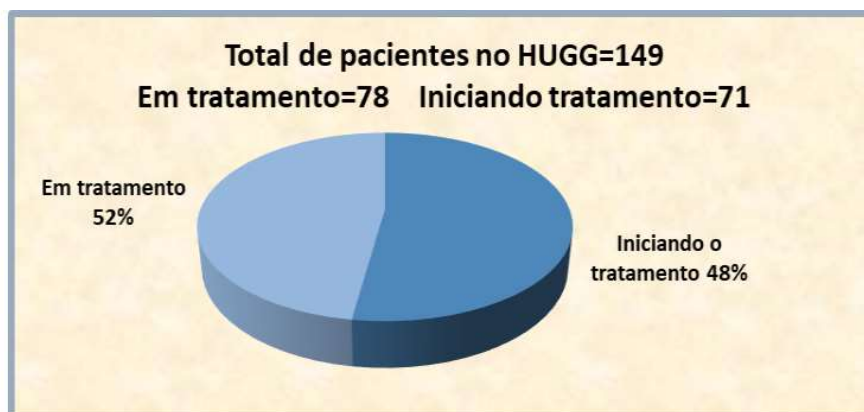
A partir da disponibilização da lista da farmácia do HUGG contendo 411 pacientes em uso do DTG, foi executado um cálculo amostral com IC 95%=155 através do qual foram selecionados 150 prontuários por meio de registro no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Um paciente foi excluído, por abandono de tratamento, totalizando 149 pacientes efetivamente estudados.

Desse total, 78 (52%) eram multiexperimentados com outros esquemas, mudaram para Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) e DTG como terapia de resgate; os outros 71 (48%) pacientes que eram virgens de tratamento (naive) aderiram ao mesmo esquema, mas como 1ª linha de tratamento (Gráfico 1).

Foram analisados os valores registrados quanto à quantificação CV e contagem das células TCD4+ anteriores ao início do tratamento e de acompanhamento nos intervalos de 3 meses, 6 meses, 9 meses e após 9 meses, de acordo com o preconizado no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em pacientes adultos.

Os pacientes foram selecionados de forma aleatória e divididos em dois grupos após análises dos prontuários (Gráfico 1). Foram usadas variáveis qualitativas, descritivas e dados não paramétricos de acordo com os relatos dos pacientes registrados nos prontuários. Não houve diferença estatística significativa na comparação das variáveis estudadas entre os sexos.

Gráfico 1 – Total de pacientes no HUGG, em tratamento e iniciando tratamento com DTG



Fonte: Elaborado pela própria autora

Primeiro grupo (em tratamento)

Neste primeiro grupo, analisamos 78 pacientes que já se encontravam em tratamento, utilizando esquemas antirretrovirais anteriores e que mudaram para o DTG como esquema de resgate ou pela recomendação do Ministério da Saúde. A média de idade desses pacientes era de 44 anos, a média do período de infecção de 11 anos e a média de acompanhamento no HUGG de 10 anos, como pode ser observado na tabela 1, abaixo.

Tabela 1– Pacientes em tratamento com DTG, antes do início do estudo

Dados	EM TRATAMENTO (n=78)
Variável	
Idade (anos) média ± desvio padrão	44 ± 12
Mediana(IQR, min-max)	42 (18; 25-76)
Período de infecção (anos) média ± desvio padrão	11 ± 7,6
mediana(IQR, min-max)	9,5 (11; 3-28)
Acompanhamento no HUGG (anos) média ± desvio padrão	10 ± 6,9
mediana(IQR, min-max)	8,5 (9; 3-27)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Do total de 78 pacientes, 55 pacientes (70,5%) estavam indetectáveis e 23 (29,5%) detectáveis; 17 estavam (21,8%) com contagem de células TCD4+ <350mm³ antes do início com DTG, conforme tabela 2, abaixo.

Tabela 2 - Carga viral e TCD4+ dos 78 pacientes antes do início com DTG

Carga Viral antes DTG	Total (n=78)
% Indetectável	55 (70,5%)
% Detectável	23 (29,5%)
mediana(IQR, min-max) cópias/mL	291 (42.004,5;43 446.051)
TCD4+ antes DTG < 350 céls/mm ³	17 (21,8%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Após 3 meses com DTG, 49 (62,8%) pacientes estavam indetectáveis e 6 (7,7%) permaneciam detectáveis, com média da carga viral em torno de 2650 cópias m/L e média do log 3,42; 8 (10,2%) pacientes estavam com TCD4⁺ <350mm³, conforme tabela 3 abaixo.

Tabela 3 - Carga viral e TCD4+ após 3 meses com DTG

Dados	Total = 78
% Indetectável	49 (62,8%)
% Detectável	6 (7,7%)
Média CV ± cópias/mL	2650 m/L
Média ± log	3,42
TCD4+ <350 céls/mm ³	8 (10,2%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Neste primeiro grupo de 78 pacientes que já se encontravam em tratamento, após 9 meses de uso com DTG, realizamos uma comparação entre homens e mulheres tendo como resultado, 61 (78%) pacientes que tornaram-se indetectáveis sendo, 43 (70,5%) homens e 18 (29,5%) mulheres, alcançando assim o sucesso na supressão da carga viral. Permaneceram detectáveis 17 (21,8%) pacientes, com uma média da carga viral em torno de 13245 cópias m/L e a média de log 4,12. Mostraram-se com TCD4⁺ <350mm³ 17 (21,8%) pacientes, sendo 11 (14,1%) homens e 6 (7,7%) mulheres, como demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 –Total de pacientes em tratamento que ficaram indetectáveis, após 6 e 9 meses (n=78)

	Total	Homens	Mulheres
% Indetectável	61 (78,2%)	43 (70,5%)	18 (29,5%)
% Detectável	17 (21,8%)	11 (14,1%)	6 (7,7%)
Média CV ± cópias/mL	13245		
Média ± log	4,12		
TCD4+<350/mm ³	17 (21,8%)	11 (14,1%)	6 (7,7%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Segundo grupo (iniciando tratamento)

Neste segundo grupo, encontravam-se 71 pacientes em início de tratamento com o primeiro esquema terapêutico, utilizando DTG há pelo menos seis meses da data do início do presente estudo, confirmado pelo Sistema de Controle Logístico de Medicamentos – SICLOM. A média de idade era de 35 anos, a do período de infecção de 4 anos e a média de acompanhamento no HUGG de 3 anos, conforme tabela 5, abaixo.

Tabela 5 - Pacientes virgens (naive) iniciando tratamento (n=71)

Variável	
Idade (anos) média ± desvio padrão	35 ± 10,8
mediana(IQR, min-max)	36,5 (12,5; 18-77)
Período de infecção (anos) média ± desvio padrão	4 ± 3,7
mediana(IQR, min-max)	3 (2; 1-18)
Acompanhamento no HUGG (anos) média ± desvio padrão	3 ± 2,3
mediana(IQR, min-max)	2 (1; 1-17)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Do total de 71 pacientes que iniciaram o uso do DTG, 1 paciente era indetectável (1,4%) e 63 (88,8%) estavam detectáveis, 7(9,8%) não continham essa informação inicial no prontuário e 32 (45%) estavam com o TCD4⁺ <350mm³, como podemos observar na tabela 6.

Tabela 6 - Carga viral e TCD4⁺ antes do início do tratamento com DTG

Dados	Total (n=71)
% Indetectável	1 (1,4%)
% Detectável	63 (88,8%)
mediana (IQR, min-max) cópias m/L	26.364 (95.094,5;5- 2556.298)
S/D	7 (9,8%)
TCD4 ⁺ antes DTG <350 céls/mm ³	32 (45%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Após 3 meses de tratamento com DTG, 58 (81,7%) dos pacientes estavam indetectáveis, 13 (18,3%) permaneceram detectáveis com média da carga viral em torno de 3296 cópias m/L e apresentavam uma média de log 3,51. Destes, 16 (22,5%) estavam com TCD4⁺ < 350/mm³, conforme tabela 7.

Tabela 7 - Carga viral e TCD4+ após 3 meses com DTG

Dados	Total (=71)
% Indetectável	58 (81,7%)
% Detectável	13 (18,3%)
Média CV±cópias m/L	3296
Média ± log	3,51
TCD4 ⁺ <350 céls/mm ³	16 (22,5%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Após 6 e 9 meses de tratamento, após uma análise de comparação entre homens e mulheres nesse critério, observamos que 50 (94,3%) homens e todas as 18 (100%) mulheres deste grupo alcançaram a supressão viral, tornando-se indetectáveis. Do total de 13 (18,3%) anteriormente observados, apenas 3 pacientes (5,7%) permaneciam detectáveis, com média da carga viral em torno de 40 cópias m/L e uma média de log 1,60, sendo 12 (22,5%) homens e 4 (5,7%) mulheres com TCD4⁺ <350/mm³. Os 3 pacientes que permaneceram detectáveis foram coinfectados com tuberculose durante o tratamento e tiveram o DTG substituído pelo RAL. Tabela 8, abaixo.

Tabela 8 – Total de pacientes (naive) que ficaram indetectáveis após 6 e 9 meses com DTG

Dados	Total	Homens	Mulheres
% Indetectável	68(95,8%)	50 (94,3%)	18 (100%)
% Detectável		3 (5,7%)	
Média CV ± cópias m/L	40		
Média ± log	1,60		
TCD4 ⁺ <350 céls/mm ³		16 (22,5%)	4 (5,7%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

No grupo dos pacientes que já estavam em tratamento, o tempo médio em que a carga viral se mostrou indetectável foi de 3,1 meses (DP=4,2). Este resultado era esperado já que esses pacientes estão em tratamento há muitos anos. No grupo dos pacientes que iniciaram o tratamento, o tempo médio foi de 6,1 meses (DP=4,6), como pode ser visto no quadro 2.

Quadro 2 - Tempo médio (em meses) em que a Carga Viral ficou indetectável

Situação dos pacientes	Média + Desvio padrão
Já em tratamento	3,1± 4,2
Virgens de tratamento	6,1± 4,6

Fonte: Elaborado pela própria autora

Avaliação das medicações antirretrovirais utilizadas antes da mudança para o esquema com Dolutegravir, em pacientes já acompanhados no HUGG.

O esquema terapêutico contendo 3TC+EFV+TDF, da classe da Transcriptase Reversa (TR), foi o mais utilizado entre os pacientes que já se encontravam em tratamento, sendo 61(78,2%) em uso do 3TC, 29 (37%) do EFV e 41 (52,5%) do TDF. Na classe dos Inibidores da Protease (IP), 28 (35,8%) utilizavam RTV, 3 (3,8%) LPV e 18 (23%) DRV, conforme a tabela 9, a seguir

Tabela 9 - Medicações usadas antes do início do tratamento com DTG

Antirretroviral	Valor absoluto (percentual)
AZT - Zidovudina (Retrovir)	11 (14%)
3TC - Lamivudina (Epivir)	61 (78,2%)
ABC - Abacavir (Ziagenavir)	6 (7,7%)
RTV - Ritonavir (Norvir)	28 (35,8%)
NVP - Nevirapina (Viramune)	6 (7,7%)
EFV - Efavirenz (Stocrin)	29 (37%)
RAL - Raltegravir	17 (21,7%)
LOP - Lopinavir	3 (3,8%)
ATZ - Atazanavir	14 (18%)
TDF - Tenofovir (Viread)	41 (52,5%)
DRV - Darunavir	18 (23%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Avaliação das cargas virais antes da mudança para o esquema com Dolutegravir, em pacientes já acompanhados no HUGG, no período de outubro de 2019 a outubro de 2020

No grupo dos 78 pacientes que faziam tratamento prévio e aderiram ao DTG, observamos um grupo de pacientes com carga viral indetectável e outro grupo detectável. Os pacientes que mantinham a carga viral detectável utilizavam com maior frequência os seguintes esquemas terapêuticos: 17 (21,8%) utilizavam 3TC e 17 (21,8%) TDF. Tabela 10, abaixo.

Tabela 10 – Total de pacientes com carga detectável antes do tratamento com DTG, segundo o esquema terapêutico

Antirretroviral	Valor absoluto (percentual)
AZT - Zidovudina (Retrovir)	2 (3,8%)
3TC - Lamivudina (Epivir)	17 (21,8%)
ABC - Abacavir (Ziagenavir)	1 (5,6%)
RTV - Ritonavir (Norvir)	9 (11,5%)
NVP - Nevirapina (Viramune)	1 (1,9%)
EFV - Efavirenz (Stocrin)	8 (10,2%)
RAL - Raltegravir	9 (11,5%)
LOP - Lopinavir	1 (1,9%)
ATZ - Atazanavir	3 (3,9%)
TDF - Tenofovir (Viread)	17 (21,8%)
DRV - Darunavir	7 (9%)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Avaliação do nível de adesão dos pacientes aos medicamentos

A adesão foi acompanhada de acordo com as informações relatadas nos prontuários dos dois grupos.

No primeiro grupo dos 78 pacientes que estavam em tratamento, 23 (95,8%) das 24 mulheres tiveram boa adesão e uma (4,2%) não tinha esse tipo de informação registrada. Não foi relatada adesão baixa ou irregular entre as mulheres.

Entre os 54 homens do primeiro grupo, 49 (90,7%) tiveram boa adesão e somente dois tiveram baixa adesão (3,7%). Houve apenas uma adesão irregular (1,9%) e dois (3,7%) homens não tinham esse tipo de informação registrada.

O primeiro paciente com baixa adesão em tratamento, homem, 59 anos, em acompanhamento no HUGG desde 1998, iniciou o primeiro esquema 3TC+RTV+TDF+DRV em setembro de 2015, com término em janeiro de 2017. Somente iniciou o segundo esquema com 3TC+RTV+TDF+DRV+DTG três meses após o término do primeiro (abril de 2017). Este paciente abandonou o tratamento algumas vezes. Relatou não saber explicar o porquê do abandono e desde 2016 não realizava exames de TCD4⁺ e carga viral. O paciente sempre se manteve detectável e assintomático.

O segundo paciente, homem, com 54 anos, em acompanhamento no HUGG desde 1997, iniciou o esquema 3TC+RTV+TDF+DRV em novembro de 2012, com término em fevereiro de 2018, com boa adesão e indetectável. Nesse mesmo fevereiro de 2018, iniciou o segundo esquema 3TC+TDF+DRV+DTG, após relatar extremo cansaço devido à diabetes mellitus tipo 1. Mesmo com baixa adesão ao segundo esquema, manteve-se indetectável.

O único paciente com adesão irregular, homem, 36 anos, em acompanhamento no HUGG desde 2011, estava detectável. Iniciou TARV 3TC+EFV+TDF em agosto de 2015, com término em agosto de 2018, no mesmo mês iniciou o segundo esquema com RTV+DRV+DTG. Nesse mesmo ano, foi solicitada genotipagem para esquema DRV, porém não foi sequenciado para INI. Existia provável sensibilidade ao DTG, uma vez que em março de 2018 a carga viral estava detectável. Durante consulta em maio de 2019, não soube explicar a razão pela qual abandonou o tratamento várias vezes. Foi orientado a retomar o tratamento.

No segundo grupo dos 71 pacientes que iniciaram o tratamento com antirretrovirais, **48** (90,6%) homens tiveram boa adesão; 2 (3,8%) baixa adesão e 3 (5,7%) não possuíam essa informação registrada. Não houve registro de adesão irregular. Destacamos que todas as **18** (100%) **mulheres** deste grupo tiveram boa adesão.

O primeiro paciente com baixa adesão, 20 anos, em acompanhamento no HUGG desde 2017, iniciou esquema 3TC+TDF+DTG em dezembro de 2017. Nunca esteve indetectável. Em seu prontuário está registrado que apresenta distúrbio psiquiátrico e por isso abandonou o tratamento várias vezes.

O segundo paciente com baixa adesão, 55 anos, em acompanhamento no HUGG desde 2018, iniciou esquema 3TC+TDF+DTG em junho de 2018, permanecendo até fevereiro de 2019. No período de fevereiro a agosto de 2019, o DTG foi substituído pelo RTV, estando detectável. Após término do tratamento para tuberculose pulmonar, retornou ao esquema com DTG, em agosto de 2019.

Para o critério de adesão ao tratamento, fizemos uma análise comparativa entre homens e mulheres e observamos que 100% das mulheres (18) tiveram uma boa adesão ao tratamento.

Todos os dados sobre a adesão dos pacientes aos medicamentos podem ser observados na tabela 11, abaixo.

Tabela 11 – Avaliação da adesão dos pacientes ao medicamento DTG, de acordo com as informações relatadas nos prontuários

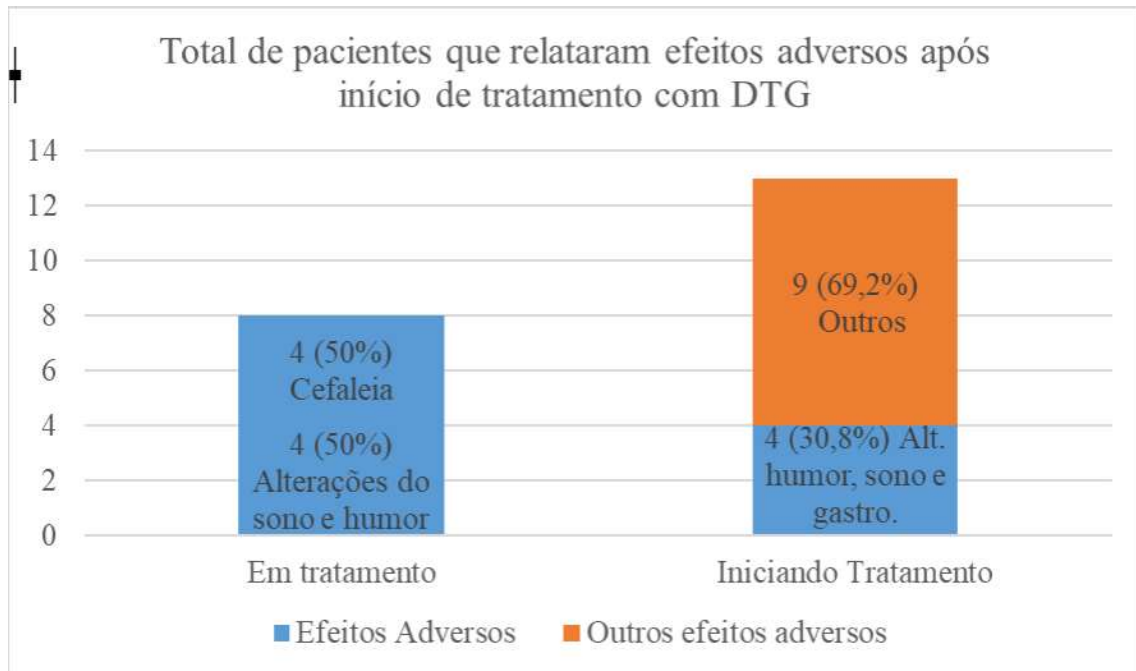
	EM TRATAMENTO (n=78)		INICIANDO TRATAMENTO (n=71)	
	ADESÃO AO DOLUTEGRAVIR		ADESÃO AO DOLUTEGRAVIR	
	Homens (=54)	Mulheres (=24)	Homens (=53)	Mulheres (=18)
Baixa Adesão	2 (3,7%)	0	2 (3,8%)	0
Adesão Irregular	1 (1,9%)	0	0	0
Boa Adesão	49 (90,7 %)	23 (95,8%)	48 (90,6%)	18 (100%)
Não Informado	2 (3,7%)	1 (4,2%)	3 (5,7%)	0

Fonte: Elaborada pela própria autora

Efeitos adversos

Entre os 21 (14%) pacientes que relataram ocorrências de efeitos adversos após esquema com DTG, 8 eram do (**grupo1**) e estavam em tratamento, 4 se queixaram de cefaleia (50%) e 4 (50%) relataram alterações do sono e humor. No grupo que iniciou o tratamento (**grupo 2**), 13 pacientes mencionaram alguns efeitos adversos, 4 (30,8%) mencionaram alterações do sono, humor e intolerância gastrointestinal e 9 (69,2%) pacientes se queixaram de outros efeitos como: cansaço e desânimo (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Total de pacientes iniciando tratamento e em tratamento, que relataram efeitos adversos após esquema com DTG



Fonte: Elaborado pela própria autora

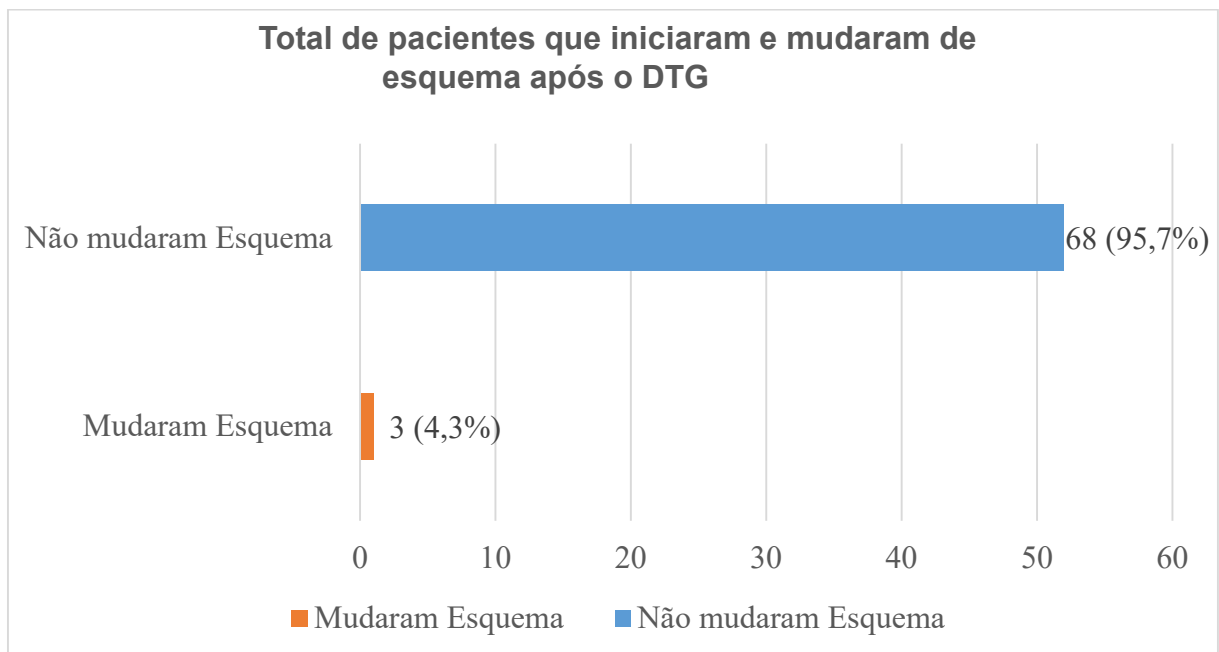
Os pacientes incluídos na categoria mudança de esquema após início da terapia com DTG (Gráfico 3), eram 3 (4,3%) homens do grupo virgem de tratamento, que estavam coinfectados com tuberculose. O primeiro paciente, com 55 anos, diagnosticado em 2017, em acompanhamento no HUGG desde 2018. Seu primeiro exame de carga viral com resultado 98409 cópias/mL, log 4,99 e TCD4⁺ 265mm³, foi realizado em março de 2018. Iniciou tratamento com esquema 3TC+TDF+DTG em julho de 2018, tornou-se indetectável com TCD4⁺ 493mm³ 4 meses após a mudança do esquema, mesmo com baixa adesão. Em fevereiro de 2019, após ser diagnosticado com tuberculose, mudou o esquema anterior para 3TC+TDF+RAL. Estava detectável.

O segundo paciente, com 56 anos, estava em acompanhamento no HUGG desde 2017. Seu primeiro exame de carga viral mostrava o resultado de 239621 cópias/mL, log 5,37 e TCD4⁺ 284mm³. Em abril de 2017, iniciou o primeiro esquema com 3TC+TDF+DTG apresentando baixa adesão durante o tratamento. Em agosto de 2019, mudou o esquema para 3TC+TDF+RAL. Mesmo atingindo uma boa adesão, permaneceu detectável com carga viral 48 cópias/mL, log 1,68 e TCD4⁺ 470mm³.

O terceiro paciente, com 43 anos, em acompanhamento no HUGG desde 2016. Iniciou o primeiro esquema com 3TC+TDF+DTG em julho de 2018. Em março de 2019 o resultado foi 33 cópias/mL, log 1,51 e TCD4⁺ 547mm³. Estava detectável.

Os esquemas com DTG foram substituídos por RAL. Os 3 pacientes que trocaram de esquema estavam detectáveis. Não constava em seus prontuários se utilizaram Rifampicina para o tratamento da tuberculose. O gráfico 3, abaixo, demonstra o total de pacientes que iniciaram tratamento e mudaram de esquema após o DTG.

Gráfico 3 –Total de pacientes que iniciaram tratamento e mudaram de esquema após o DTG



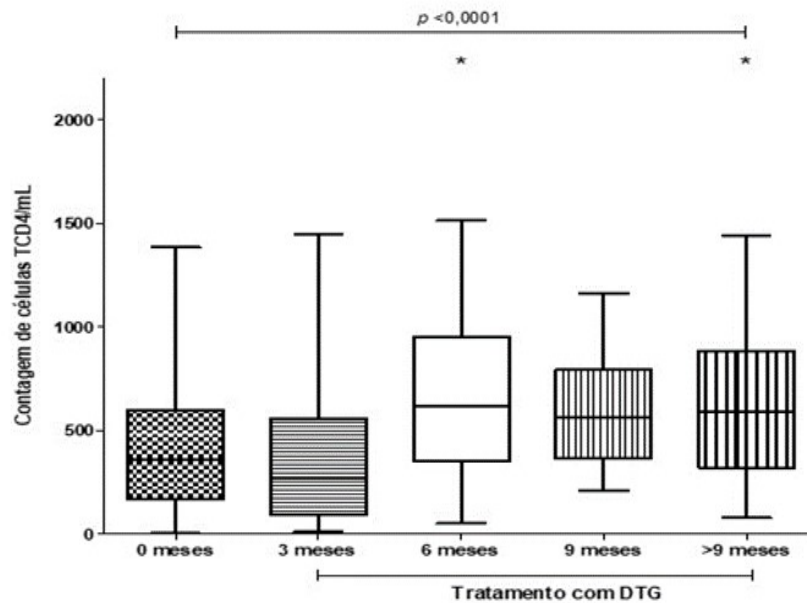
Fonte: Elaborado pela própria autora

Contagem de linfócitos TCD4⁺ (células mm³)

Na figura 4 abaixo, temos a comparação pareada onde os valores $p < 0,05$ foram representados por (*) na comparação da contagem de células TCD4⁺, a partir de 6 meses e após 9 meses de tratamento, quando podemos observar as diferenças.

Acompanhamos as medianas na contagem de linfócitos TCD4⁺ (células mm³) no grupo dos pacientes que eram virgens de tratamento (*naive*). Observamos as contagens antes do início do tratamento, após 3 meses, 6 meses, 9 meses e >9 meses em uso do DTG como primeiro esquema. A evolução do tratamento pode ser observada a partir do intervalo de 6 meses.

Figura 4 – Evolução da contagem de células TCD4⁺ de pacientes *naive* HIV em tratamento com DTG durante o período de 2017 a 2020, no HUGG.

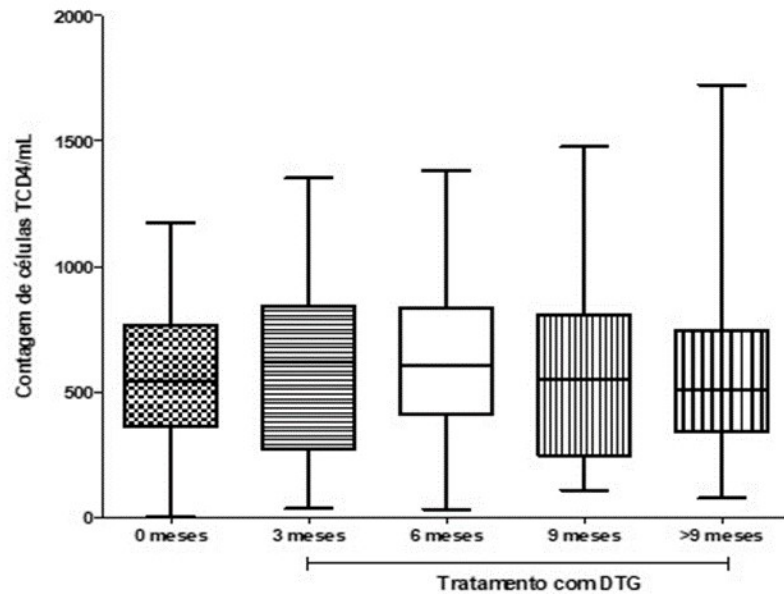


Fonte: Elaborada pela própria autora

Na figura 5 a seguir, podemos observar a comparação das medianas nas contagens de linfócitos TCD4⁺(células mm³), antes do início da TARV, após 3 meses, 6 meses, 9 meses e após 9 meses em pacientes que já estavam em tratamento com outros esquemas terapêuticos e mudaram para DTG. Em relação aos pacientes que

eram virgens de tratamento, podemos verificar que há diferença significativa porque já usavam TARV há mais tempo.

Figura 5 - Evolução da contagem de células TCD4⁺ de pacientes HIV em tratamento que incorporaram o DTG ao esquema antirretroviral durante o período de 2017 a 2020, no HUGG



Fonte: Elaborada pela própria autora

A fim de calcular as diferenças entre os dois grupos na evolução da contagem de células TCD4⁺, foi realizado o teste Kruskal-Wallis que é um teste não paramétrico utilizado na comparação de três ou mais amostras independentes. O teste indicou que há diferença significativa de $p < 0,001$ nos pacientes que eram virgens de tratamento e iniciaram o esquema terapêutico com DTG.

6 DISCUSSÃO

Estudos demonstram que o DTG provoca uma queda mais rápida na carga viral do indivíduo em TARV. O tratamento com DTG apresenta como principal vantagem a rápida supressão virológica (BOSWELL; FOISY; HUGHES, 2018), o que também foi observado no presente estudo, no período de outubro de 2019 a outubro de 2020, em PVHIV divididas em dois grupos (em tratamento e os que eram virgens de tratamento) em acompanhamento no ambulatório de imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, no Rio de Janeiro, Brasil.

São apresentados os casos de infecção pelo HIV notificados no SINAN, no decorrer de 2019. Nesse período, foram notificados um total de 41.909 (69,4%) casos em homens e 104.824 (30,6%) casos em mulheres. A razão de sexos para o ano de 2019 foi de 2,6 (M:F), ou seja, 26 homens para cada dez mulheres. Nesta pesquisa, não foi observada essa proporção entre homens e mulheres, mas há um perfil predominante masculino no ambulatório de imunologia do HUGG. São 107 homens e 42 mulheres.

Podemos acompanhar neste estudo que, entre os pacientes que iniciaram o tratamento, a maioria dos participantes estava na faixa etária entre 35 a 39 anos, corroborando assim com as informações do Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde-MS (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HIV E AIDS, 2020). Essa faixa etária representa uma população mais produtiva no mercado de trabalho.

O DTG tem ação equivalente entre homens e mulheres. Estudos demonstraram que a eficácia e boa tolerância melhoram iniciando o tratamento, homens e mulheres tiveram boa resposta ao tratamento com DTG, como também foi observado no estudo de Walmsley e colaboradores (2013). Eron e colaboradores (2012) também avaliaram a segurança do DTG nos pacientes que já eram medicados com outros ARVS e nos pacientes que eram virgens de tratamento.

Os principais resultados do nosso estudo sugerem adesão boa e adequada à TARV. No grupo 1, dos 78 indivíduos que já estavam em tratamento, 72 (92,3%) tiveram boa adesão. No grupo 2, com 71 indivíduos, 66 (93%) também tiveram boa adesão. Observamos que a boa adesão esteve presente entre a maior parte dos pacientes que já se encontravam em tratamento e os que iniciaram o tratamento. A

adesão à TARV está relacionada à aceitação e adaptação a um determinado regime terapêutico. A adesão precisa ser monitorada clinicamente. É o monitoramento clínico que permitirá observar a boa adesão ou adesão irregular, o que foi observado no trabalho de (SOUZA *et al.*, 2019), que acompanhou os pacientes com TARV ininterruptamente há pelo menos seis meses, e como foram acompanhados os dois grupos de pacientes que participaram desta pesquisa.

O sucesso terapêutico é a caracterização da supressão da carga viral (<40 cópias m/L) e recuperação da contagem de células TCD4⁺. No total de 78 pacientes que já estavam em tratamento, após 9 meses de DTG, 61 (78,2%) estavam indetectáveis e 17 pacientes com TCD4⁺<350mm³.

Os pacientes que permaneceram detectáveis após meses de tratamento têm em comum o fato de abandonarem por diversas vezes e sem explicação a adesão à TARV. São pacientes que estão em acompanhamento há muitos anos no HUGG e não sabem explicar o porquê desse comportamento. Muitas vezes os efeitos colaterais têm um impacto negativo, principalmente nos tratamentos mais longos. Seidl *et al.* (2007), em seu estudo, consideraram que o abandono compromete a supressão da carga viral e provoca resistência à TARV.

No grupo de 71 pacientes, que eram virgens de tratamento, todas **18 mulheres (100%)** deste grupo e os **50 (94,3%)** homens tornaram-se **indetectáveis**, apenas três homens (**5,7%**) permaneceram detectáveis, restando **12 (22,6 %)** com TCD4⁺<350mm³. Esses 71 pacientes que eram virgens de tratamento apresentaram resposta a partir da 24^a semana de TARV. O aumento na supressão da carga viral e queda na contagem das células TCD4⁺ também foram descritas num estudo recente de uma coorte brasileira, através da análise de prontuários. Foi observado que os indivíduos virgens de tratamento tiveram uma resposta na supressão virológica a partir da 24^a. semana de tratamento (CORREA *et al.*, 2020). Mas Raffi *et al.* (2013) observaram no estudo SPRING-2 que o DTG apresentou eficácia na semana 48^a em pacientes virgens de tratamento.

No nosso estudo, constatamos que o grupo que estava em tratamento e o grupo que iniciou o tratamento alcançaram a supressão da carga viral e queda significativa na contagem das células TCD4⁺. Deste modo, o tratamento com DTG, em 12 semanas, estimula um aumento na contagem média de células TCD4⁺ relacionada a uma carga viral indetectável, conforme mencionaram Todd *et al.*, (2017),

que observaram que o DTG é bem tolerado em pacientes que estavam em tratamento e fizeram transição de esquema terapêutico e em pacientes que aderiram como primeiro esquema o TARV.

Outro dado interessante no nosso estudo, é que o tempo médio em que a carga viral torna-se indetectável no grupo que já estava em tratamento foi de 3,1 meses e no grupo que era virgem de tratamento foi de 6,1 meses, mas esse tempo médio não foi observado por Radford *et al.* (2019), a diferença que eles encontraram foi considerada a partir de 48 semanas de tratamento, que também foi considerado por Snedecor *et al.* (2019), que acompanharam esse mesmo período no estudo por eles publicado.

No nosso estudo, do total de 149 pacientes, 21 (14%) relataram ocorrências de efeitos adversos. No grupo que já estava em tratamento, com 78 pacientes, 8 mencionaram algum efeito, sendo 4 (50%) com cefaleia e 4 (50%) com alterações de sono e humor. No grupo que iniciou o tratamento, dos 71 pacientes, 13 se queixaram, sendo 4 (30,8%) com alterações do sono, humor e intolerância gastrointestinal e 9 (69,2%) com outros efeitos, como: cansaço e desânimo. Kandel e Walmsley (2015) sugeriram em um estudo clínico randomizado que o DTG está associado a uma incidência de 90% de efeitos adversos leves, como: cefaleia, intolerância gastrointestinal e náuseas, o que também observamos na incidência de efeitos leves relatados pelos dois grupos da nossa pesquisa. Van Lunzen *et al.* (2012) mostraram que há uma boa tolerabilidade e perfil de segurança satisfatório do DTG comparado a outros ARVS.

Encontramos uma prevalência de efeitos adversos referentes aos esquemas de primeira linha nos pacientes que eram virgens de tratamento e iniciaram a TARV. Ademais, outros resultados semelhantes foram vistos em estudos com PVHIV, que também apresentaram efeitos adversos (KHALILI *et al.*, 2009; TADESSE *et al.*, 2014; SHET *et al.*, 2014).

O fato dos pacientes não terem alcançado a supressão da carga viral ao longo do tratamento, tem como justificativa a ausência de uma boa adesão ou até mesmo de uma adesão irregular, conforme o trabalho de Little *et al.* (2002), onde demonstraram que a TARV inicial tem maior probabilidade de falhar em pacientes infectados com vírus resistentes aos medicamentos. Como pode ser observado na Tabela 10 desta nossa pesquisa, os pacientes que utilizavam esses esquemas

estavam detectáveis: do total de 78 pacientes que estavam em tratamento, 61 (78,2%) utilizavam 3TC e 17 (21,8%) permaneciam detectáveis; 29 (37%) usavam EFV e 8 (10,2%) ainda estavam detectáveis, 41 (52,5%) usavam TDF e 17 (21,8%) permaneceram com carga viral detectável, antes do início com DTG.

Esses pacientes podem apresentar resistência aos inibidores da protease (IP) e aos inibidores da transcriptase reversa (ITR), que constituíam os principais alvos da TARV, como observado nos estudos de Kuritzkes *et al.* (2008) e de Arruda *et al.* (2018). Quando a TARV falha, a principal característica é devida à falha virológica, quando há carga viral detectável após 6 meses do início do tratamento, ou modificação da TARV, ou detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável anteriormente. Por isso as falhas, após o esquema inicial de tratamento, devem ser acompanhadas por exames de genotipagem e estruturados de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas – PCDT (BRASIL, 2018).

Segundo Smith (2006), para que a eficácia do tratamento possa ser expressa nos níveis da supressão viral, é importante e necessário que o uso do esquema terapêutico seja igual ou superior a 95% das doses prescritas pelos médicos. Uma adesão não satisfatória pode não só comprometer a saúde das PVHIV mas também desenvolver resistência primária aos medicamentos. No grupo 1, os pacientes que já estavam em tratamento tiveram **92,3%** de boa adesão. E no grupo 2, que iniciaram o tratamento, **100%** das mulheres alcançaram a boa adesão, corroborando com o estudo de Smith (2006).

Neste nosso estudo, apenas **3 (4,3%)** homens do grupo que eram virgens de tratamento mudaram de esquema após o início da TARV com DTG, ao serem diagnosticados com tuberculose, permanecendo detectáveis, e mesmo com boa adesão, não alcançaram a supressão viral. Nos três casos, o esquema com DTG foi substituído pelo RAL. Esses pacientes coinfectados com tuberculose permaneceram na nossa pesquisa porque foram diagnosticados após iniciarem a TARV com DTG. A coleta de dados foi realizada antes do Ofício-Circular nº 47⁵, de 6 de dezembro de 2019, do Ministério da Saúde, autorizando o protocolo do DTG em pacientes com tuberculose (BRASIL, 2019).

⁵ Este ato foi substituído pelo OFÍCIO CIRCULAR Nº 2, de 21 de janeiro de 2020 - CGAHV/.DCCI/SVS/MS CGAHV/DCCI/SVS/MS. Disponível em: <https://bit.ly/3qoJavU>. Acesso em: 08 fev. 2021

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados do presente estudo, podemos concluir que os dois grupos apresentaram efetividade no esquema terapêutico com DTG, no controle da carga viral e aumento na contagem de células TCD4+.

O grupo que já se encontrava em tratamento, apresentou diferença significativa na contagem de células TCD4+ a partir de 3 meses, e o grupo que era virgem de tratamento, a partir de 6 meses.

Após 9 meses de tratamento com DTG, do total de 78 pacientes do grupo que já estava em tratamento, 61 tornaram-se indetectáveis. No grupo que era virgem de tratamento, 50 homens e todas as 18 mulheres estavam indetectáveis, alcançando assim a supressão da carga viral, que é o sucesso do monitoramento terapêutico.

O esquema com Inibidor de Integrase (INI) DTG apresentou menor frequência de efeitos adversos e toxicidade colaterais, e apresentou uma melhor aderência que os outros esquemas terapêuticos.

Como prospecção desta pesquisa, sugere-se acompanhar e realizar através de exames de genotipagem os pacientes que não tornaram-se indetectáveis após meses de tratamento com DTG, para pesquisar uma provável baixa adesão e a presença de HIV com mutações e resistência aos ARVS. O exame de genotipagem será de extrema importância para a escolha do esquema terapêutico adequado e com maior efetividade para alcançar a suressão da carga viral.

8 PRODUTO FINAL

Artigo submetido à Atena Editora, em 15 de junho de 2021, para fins de publicação, e aceito em 22 de junho de 2021, conforme Declaração de Aceite (Anexo 2).

MONITORAMENTO DO SUCESSO TERAPÊUTICO DAS PESSOAS VIVENDO COM HIV-PVHIV, EM USO DO INIBIDOR DA INTEGRASE DOLUTEGRAVIR MONITORING THE THERAPEUTIC SUCCESS OF PEOPLE LIVING WITH HIV-PVHIV, USE THE INTEGRASE INHIBITOR DOLUTEGRAVIR

Cinthia Francisca Valdez¹

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
Rio de Janeiro – RJ

<http://lattes.cnpq.br/4685635595108751>

Fabiana Barbosa Assumpção de Souza²

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Rio de Janeiro - RJ

<http://lattes.cnpq.br/0106070295230843>

Jorge Francisco da Cunha Pinto³

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Rio de Janeiro - RJ

<http://lattes.cnpq.br/7980919342092290>

Isabelle Vasconcellos de Souza⁴

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Rio de Janeiro – RJ

<http://lattes.cnpq.br/2178366030473516>

Mônica Barcellos Arruda⁵

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Rio de Janeiro – RJ

<http://lattes.cnpq.br/5268550631419292>

Data de submissão: 15/06/2021

RESUMO:

O Dolutegravir (DTG) surgiu como inibidor da integrase de segunda geração, com elevada barreira genética para mutações, grande potência contra o HIV e poucos eventos adversos em indivíduos que iniciam a TARV. O **objetivo** do trabalho foi avaliar a efetividade e sucesso terapêutico dos pacientes que estavam e que iniciaram TARV com DTG, alcançando a supressão da carga viral e aumento do TCD4+. **Metodologia:** Estudo retrospectivo, descritivo e observacional da análise dos prontuários de 149 pacientes do ambulatório de imunologia do HUGG, maiores de 18 anos, ambos os sexos, mulheres que não pretendiam engravidar, sem registro de coinfeção com tuberculose, em TARV com DTG acima de seis meses, valores da CV e TCD4+ registrados nos prontuários. Aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle protocolado CAAE: 13664919.0.0000.5258, em 27/06/2019. **Resultados:** Divididos 149 pacientes em dois grupos: primeiro grupo, 78 em tratamento, média de idade 44 anos, mediana (IQR,min-max) 42 (18;25-76), período de infecção 11 ± anos (DP=7,6). Segundo grupo, 71 naive, média de idade 35

anos (DP=10,8), mediana (IQR,min-max) 3 (2; 1-18), período de infecção $4 \pm$ anos (DP=3,7). Após 9 meses com DTG, os resultados foram: primeiro grupo, 11 (14,10%) homens e 6 (7,7%) mulheres detectáveis, com média da CV em torno de 13245 cópias m/L e média de log 4,122 e TCD4+ $<350\text{mm}^3$. Segundo grupo, todas as 18 (100%) mulheres e 50 (70,4%) homens indetectáveis e 3 (23%) detectáveis, média da CV em torno de 40 cópias m/L e média de log 1,602, após trocarem esquema do DTG para Raltegravir e 16 (22,5%) pacientes com TCD4+ $<350\text{mm}^3$. Tempo médio que a CV torna-se indetectável no primeiro grupo: 3,1 meses e no segundo grupo 6,1 meses. Utilizados dados paramétricos com valor de significância $P<0,05$. **Conclusão:** Os dois grupos apresentam efetividade no esquema terapêutico com DTG, controle da CV e contagem de células TCD4+.

PALAVRAS-CHAVE: Carga Viral. Dolutegravir. HIV. TCD4+

ABSTRACT:

Dolutegravir (DTG) has emerged as a second-generation integrase inhibitor with a high genetic barrier to mutations. Preclinical studies show great potency against HIV and with few adverse events in individuals starting ART. This study aimed to evaluate the effectiveness and determine the therapeutic success of patients who were already in treatment and those who started antiretroviral therapy with DTG achieving viral load suppression and increased TCD4+ cell counts. **Methodology:** A retrospective, descriptive and observational study, based on the analysis of the medical records of 149 patients from the immunology out patient clinic of HUGG, older than 18 years old, both sexes, women who did not intend to become pregnant, with no record of co-infection with tuberculosis, on ART with DTG for over six months, with values of CV and TCD4+ recorded in medical records. Approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Universitário Gaffrée e Guinle filed CAAE: 13664919.0.0000.5258, on 27/06/2019. **Results:** The 149 patients were divided into two groups: first group with 78 patients under treatment, mean age 44 years, median (IQR,min-max) 42 (18;25-76) period of infection $11 \pm$ years (SD=7.6). Second group, 71 naïve patients mean age 35 years (SD=10.8), median (IQR,min-max) 3 (2; 1-18) and period of infection $4 \pm$ years (SD=3.7). After 9 months with DTG, the results were: first group 11 (14.10%) men and 6 (7.7%) women detectable, with mean CV around 13245 copies m/L and mean log 4.122 and TCD4+ $<350\text{mm}^3$. Second group, all 18 (100%) women and 50 (70.4%) men undetectable and 3 (23%) men detectable, with mean CV around 40 copies m/L and mean log 1.602, after switching regimen from DTG to RAL (Raltegravir) and 16 (22.5%) patients with 3.1 months and second group 6.1 months. Parametric data were used with significance value $P<0.05$. **Conclusion:** Both groups show effectiveness of the DTG regimen in controlling viral load and TCD4+ cell counts.

KEYWORDS: Viral Charge. Dolutegravir. HIV. Undetectable. TCD4+

1. INTRODUÇÃO

O Dolutegravir (DTG) surgiu como um INI de segunda geração, com elevada barreira genética para mutações que, desde seus estudos pré-clínicos, mostrou grande potência contra o HIV e um bom perfil farmacológico com poucos eventos adversos em indivíduos que iniciam a terapia antirretroviral (TARV), obtendo sua aprovação desde 2013. Estudos clínicos randomizados mostraram que o DTG era

bem mais tolerado que o Efavirenz (EFV), apresentando boa tolerância e segurança, levando a uma melhoria na TARV com a introdução da classe de inibidores da integrase (INI) (WALMSLEY *et al.*, 2013).

Desde janeiro de 2017, o Ministério da Saúde introduziu a indicação do uso do DTG aos pacientes com resistência aos medicamentos anteriores e às pessoas que eram virgens de tratamento (naive), por oferecer maior efetividade. O esquema inicial consiste na combinação de 2 inibidores da transcriptase reversa, como o Tenofovir (TDF) e o Lamivudina (3TC) e 1 inibidor da integrase (DTG). Recentemente no Brasil, observou-se uma prevalência de resistência primária de 9,5% aos inibidores da transcriptase reversa (TR) principalmente ao EFV, largamente utilizado na maioria dos esquemas terapêuticos (ARRUDA *et al.*, 2018). O DTG atua impedindo a introdução do cDNA do HIV no genoma do linfócito hospedeiro TCD4+. É importante destacar uma característica singular da classe dos INI, sua aplicação provoca uma queda mais rápida na carga viral apresentando como principal vantagem a rápida supressão virológica (BOSWELL; FOISY; HUGHES, 2018).

O Brasil se destacou no panorama internacional ao implementar o tratamento com DTG. A indicação para um tratamento cada vez mais prematuro é uma propensão à medida que aumenta o entendimento sobre a infecção com a finalidade de redução da transmissão do vírus. O Ministério da Saúde recomenda a TARV para todas as Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) independentemente da contagem das células TCD4+, que era utilizado como critério para iniciar o tratamento até o ano de 2015 (BRASIL, 2018). Ensaios clínicos têm mostrado que o tratamento incluindo o DTG é uma das melhores opções de adesão à TARV para quem já está em tratamento e para quem está em fase inicial de tratamento, pois apresenta baixa interação medicamentosa, rápida supressão da carga viral e aumento na contagem das células TCD4+ (RADFORD *et al.*, 2019). O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e os eventos adversos apresentados pelos pacientes que já se encontravam em TARV com DTG, e pacientes em início de tratamento, incluindo o DTG.

2. METODOLOGIA

Neste estudo retrospectivo, foram selecionados 150 pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos, com diagnóstico positivo para HIV, sem registro de coinfeção com tuberculose, mulheres que não pretendiam engravidar, pacientes que

tinham documentados em seus prontuários a terapia antirretroviral, incluindo o DTG, num período superior a 6 meses e anotados os valores de contagem de células TCD4+ e carga viral (CV). Foi elaborado um questionário para caracterizar os participantes através da coleta de dados clínicos. Os prontuários foram selecionados de forma aleatória e excluídos os que não continham informações suficientes necessárias e os que indicavam abandono do tratamento. Os registros dos exames foram confirmados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos TCD4+/TCD8+ e Carga Viral (SISCEL) nos tempos de 3, 6, 9 e >9 meses do início da TARV com DTG. Foi criado um banco de dados contendo todas as informações relevantes registradas nos prontuários como: registro no HUGG, nome, sexo, data de nascimento, esquema prescrito, eventos adversos relatados e mudança de esquema, quando necessário. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – HUGG – UNIRIO – com parecer substanciado protocolado CAAE: 13664919.0.0000.5258. A falha terapêutica foi definida de acordo com os critérios do Ministério da Saúde para falha virológica, que tem como base a presença de carga viral detectável (>40 cópias/mL), após 6 meses de tratamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos: (78) pacientes que já estavam em tratamento com ou sem carga viral indetectável e que fizeram mudança de esquema para DTG e (71) pacientes que eram virgens de tratamento (naive) e que iniciaram TARV com DTG a partir de janeiro de 2017. Um paciente foi excluído, por abandono de tratamento, totalizando 149 pacientes efetivamente estudados. Foram utilizados dados paramétricos de análise, considerando como significativo o valor $P < 0,05$. Essas informações foram elaboradas e registradas em um banco de dados criado para o estudo (planilha Microsoft Excel 2017) e analisadas através do programa GraphpadPrism versão 6.0 ou o aplicativo R versão 3.4.3. O método utilizado para realização dos exames de carga viral é o PCR em Tempo Real/Abbott Real Time HIV-1, Limite inferior de quantificação: 40 cópias m/L e Limite superior de quantificação: 10.000.000 cópias /mL. O material biológico utilizado foi o plasma. A técnica utilizada para realização dos testes para contagem dos linfócitos TCD4+ foi a Citometria de Fluxo – Facscalibur – Multitest e o material biológico foi o sangue total.

3. RESULTADOS

Dos 150 pacientes selecionados, apenas um foi excluído por abandono de tratamento, tendo sido efetivamente 149 pacientes estudados. Desse total, 78 (**Grupo 1** - 52%) eram multiexperimentados com outros esquemas e que mudaram para TDF, 3TC e DTG como terapia de resgate; a média de idade era de 44 anos (DP=12), mediana (IQR, min-máx) 42 (18;25-76), com média do período de infecção de 11 ± anos (DP=7,6) e uma média de acompanhamento no HUGG de 10 ± anos (DP=6,9). Os outros 71 (**Grupo 2** - 48%) pacientes que eram virgens de tratamento (naive) aderiram ao mesmo esquema, mas como 1ª linha de tratamento, tinham média de idade de 35 anos (DP=10,8), mediana (IQR, min-máx) 3 (2;1-18), período de infecção 4±anos (DP=3,7) e média de acompanhamento no HUGG de 3 ± anos (DP=2,3), conforme pode ser observado na Tabela 1. Foram analisados os valores registrados quanto à quantificação TCD4+ e CV anteriores ao início do tratamento e nos intervalos de 3 meses, 6 meses, 9 meses e após 9 meses, de acordo com o preconizado no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em pacientes adultos. Dos 149 pacientes, 21 relataram algum tipo de evento adverso, sendo 8 no grupo 1, 4 (50%) com cefaleia e 4 (50%) com alterações de sono e humor. No grupo 2 foram 13 pacientes, sendo 4 (30,8%) com alterações de sono, humor e intolerância gastrointestinal e 9 (69,2%) com outros eventos: cansaço e desânimo.

Foram usadas variáveis qualitativas, descritivas e dados não paramétricos. Não houve diferença estatística significativa na comparação das variáveis estudadas entre os sexos.

Tabela 1 - Pacientes em tratamento com Dolutegravir no Ambulatório de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - UNIRIO

Variáveis	Em Tratamento (n=78)	Iniciando Tratamento (n=71)
Idade (anos) média ± desvio padrão	44 ± 12	35 ± 10,8
Mediana (IQR, min-max)	42 (18; 25-76)	36,5 (12,5; 18-77)
Período de infecção (anos) média ± desvio padrão	11 ± 7,6	4 ± 3,7
Mediana (IQR, min-max)	9,5 (11; 3-28)	3 (2; 1-18)
Acompanhamento no HUGG (anos) média ± desvio padrão	10 ± 6,9	3 ± 2,3

Mediana (IQR, min-max)	8,5 (9; 3-27)	2 (1; 1-17)
------------------------	---------------	-------------

Do total dos 78 (grupo 1) pacientes que já se encontravam em tratamento, 55 (70,5%) estavam indetectáveis e 23 (29,5%) detectáveis, mediana (IQR, min-max), cópias m/L 291 (42.004,5;43 446.051) e 17 (21,8%) estavam com contagem de células TCD4+ <350mm³ antes do início com DTG. Dos 71 (grupo 2) pacientes que eram virgens de tratamento e iniciaram o uso do DTG, um paciente era indetectável (1,4%) e 63 (88,8%) estavam detectáveis, 7 (9,8%) não continham essa informação inicial no prontuário e 32 (44,5%) tinham TCD4+ <350mm³, o que pode ser melhor observado na tabela 2.

Após 3 meses com DTG, 49 (62,8%) pacientes estavam indetectáveis e 6 (7,7%) permaneciam detectáveis, com média da CV em torno de 2650 cópias m/L e média do log 3,42, sendo 8 (10,3%) com TCD4+ <350mm³, no grupo 1. No grupo 2, 58 (81,7%) dos pacientes estavam indetectáveis, 13 (18,3%) permaneceram detectáveis com média da carga viral em torno de 3296 cópias m/L e apresentavam uma média de log 3,51. Destes, 16 (22,5%) estavam com TCD4+ < 350mm³, conforme tabela 3, abaixo.

Tabela 2 - Carga viral TCD4⁺ antes do início com DTG

Variáveis	Em Tratamento (n=78)	Iniciando Tratamento (n=71)
Indetectável	55 (70,5 %)	1 (1,4 %)
Detectável	23 (29,5 %)	63 (88,8 %)
Mediana (IQR, min-max) cópias m/L	291 (42.004,5;43 446.051)	26.364 (95.094,5;51- 2556.298)
Sem dados	—	7 (9,8 %)
TCD4+ < 350 mm ³	17 (21,8%)	32 (44,5 %)

Tabela 3 - Carga Viral e TCD4⁺ após 3 meses de tratamento com DTG

Variáveis	Em Tratamento (n=78)	Iniciando Tratamento (n=71)
Indetectável	49 (62,8%)	58 (81,7%)
Detectável	6 (7,7%)	13 (18,3%)
Média ± CV cópias m/L	2650	3296
Média ± log	3,42	3,51
TCD4+ < 350 mm ³	8 (10,3%)	16 (22,5%)

Após 6 e 9 meses com DTG, realizamos uma análise comparativa entre homens e mulheres nos dois grupos. No **grupo 1**, do total de 78 pacientes, **61 (78,2%)** sendo, **43 (70,5%)** homens e **18 (29,5%)** mulheres, tornaram-se indetectáveis. Os 17 pacientes (21,8%) que permaneceram detectáveis, eram 11 (14,1%) homens e 6 (7,7%) mulheres, com uma média da carga viral em torno de 13245 cópias m/L e apresentavam uma média de log 4,12. No **grupo 2**, **50 (94,3%)** dos homens e todas as **18 (100%)** mulheres, tornaram-se indetectáveis, alcançando a supressão viral. Os 3 pacientes (5,7%) permaneciam detectáveis, com uma média da carga viral em torno de 40 cópias m/L e uma média de log 1,60, sendo 12 (22,6%) homens e 4 (22,5%) mulheres com TCD4+ <350mm³. Esses 3 pacientes que estavam detectáveis foram coinfectados com tuberculose no decorrer do tratamento, sendo necessário substituir o DTG pelo Raltegravir (RAL), como pode ser observado nas tabelas 4 e 5 abaixo.

Tabela 4 - Carga Viral e TCD4+ após 6 e 9 meses de tratamento com DTG

Variáveis	Em Tratamento (n=78)	Homens (n=54)	Mulheres (n=24)
Indetectável	61 (78,2%)	43 (70,5%)	18 (29,5%)
Detectável	17 (21,8%)	11 (14,1%)	6 (7,7%)
Média ± CV cópias m/L	13245	—	—
Média ± log	4,12	—	—
TCD4+ < 350 mm ³	17 (21,8%)	11 (14,1%)	6 (7,7%)

Tabela 5 - Carga Viral e TCD4+ após 6 e 9 meses de tratamento com DTG (iniciando)

Variáveis	Iniciando Tratamento (n=71)	Homens (n=53)	Mulheres (n=18)
Indetectável	68 (95,8%)	50 (94,3%)	18 (100%)
Detectável	3 (5,7%)	3 (5,7%)	—
Média ± CV cópias m/L	40	—	—
Média ± log	1,60	—	—
TCD4+ < 350 mm ³	16 (22,5%)	12 (22,6%)	4 (22,2%)

--	--	--	--

Do total dos 149 pacientes, 21 (14%) relataram ocorrências de eventos adversos após iniciarem esquema com DTG, 8 eram do (grupo1) e estavam em tratamento, 4 se queixaram de cefaleia (50%) e 4 (50%) relataram alterações do sono e humor. No grupo que iniciou o tratamento (grupo 2), 13 pacientes mencionaram alguns eventos adversos, 4 (30,8%) com alterações do sono, humor e intolerância gastrointestinal e 9 (69,2%) pacientes se queixaram de outros eventos, como cansaço e desânimo, segundo a tabela 6.

Tabela 6 - Total dos Pacientes com eventos adversos (n=21)

Sintomas	Em tratamento n=8	Iniciando tratamento n=13
Alterações do humor e sono	4 (50 %)	—
Cefaleia	4 (50 %)	—
Alterações do humor, e sono e Intolerância Gastrointestinal	—	4 (30,8 %)
Cansaço e desânimo	—	9 (69,2 %)

No **grupo 1**, 23 (95,8%) das 24 mulheres tiveram boa adesão e uma (4,2%) não tinha essa informação registrada. Não relacionamos adesão irregular ou baixa. Entre os 54 homens do primeiro grupo, 49 (90,7%) tiveram boa adesão; somente dois com baixa adesão (3,7%); houve apenas uma adesão irregular (1,9%). Dois (3,7%) homens não tinham esse tipo de informação registrada. No **grupo 2**, dos 71 pacientes, 48 (90,6%) homens tiveram boa adesão; 2 (3,8%) baixa adesão e 3 (5,7%) não possuíam essas informações anotadas. Não houve registro de adesão irregular. Destacamos que todas as **18 (100%)** mulheres deste grupo tiveram boa adesão, como podemos demonstrar na Tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação da adesão dos pacientes ao medicamento DTG

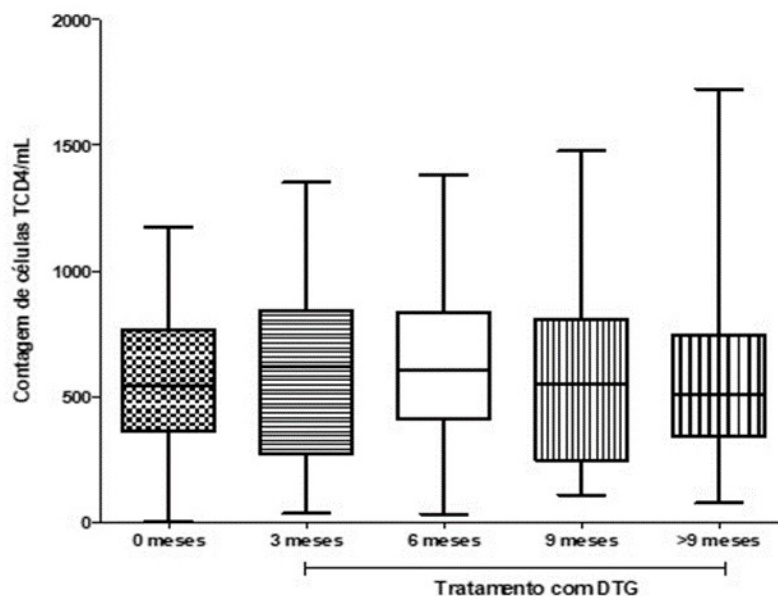
Adesão ao Dolutegravir	Em tratamento		Iniciando tratamento	
	Homens 54	Mulheres 24	Homens 53	Mulheres 18
Baixa	2 (3,7 %)	—	2 (3,8 %)	—
Irregular	1 (1,9 %)	—	—	—

Boa	49 (90,7 %)	23 (95,8%)	48 (90,6 %)	18 (100 %)
Não Informado	2 (3,7 %)	1 (4,2 %)	3 (5,7 %)	—

4. CONTAGEM DE LINFÓCITOS TCD4 (CÉLULAS mm³)

No grupo 1 (figura 1), pacientes que já estavam em tratamento com outros esquemas terapêuticos e mudaram para DTG, examinamos a comparação das medianas nas contagens de linfócitos TCD4+ (células mm³), antes do início do DTG, após 3 meses, 6 meses, 9 meses e >9 meses. Em relação aos pacientes que eram virgens de tratamento, observamos que há diferença significativa porque já usavam TARV há mais tempo.

Figura 1 - Evolução da contagem de células TCD4 de pacientes HIV em tratamento que incorporaram Dolutegravir aos esquemas antirretrovirais durante o período de 2017 a 2020

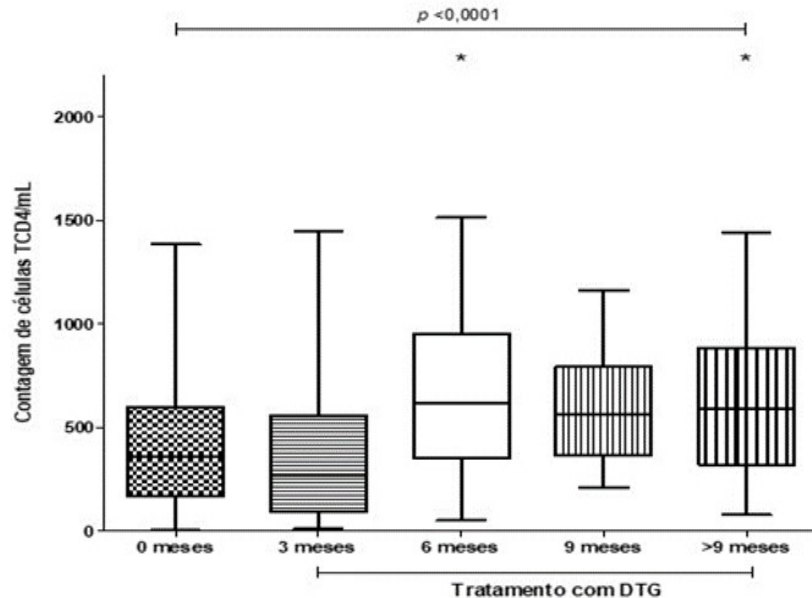


No grupo 2 (figura 2), pacientes que eram virgens de tratamento (naive) temos a comparação pareada onde os valores $p < 0,05$ foram representados por (*) na comparação da contagem de células TCD4+ a partir de 6 meses e >9 meses de tratamento, quando podemos considerar as diferenças. Antes dos 6 meses não foram observados resultados significativos. Analisamos as medianas na contagem de

linfócitos TCD4+ (células mm^3) antes do início do tratamento, após 3 meses, 6 meses, 9 meses e >9meses em uso do DTG como primeiro esquema.

A fim de calcular as diferenças entre os dois grupos na evolução da contagem de células TCD4+ foi realizado o teste Kruskal-Wallis que é um teste não paramétrico utilizado na comparação de três ou mais amostras independentes. O teste indicou que há diferença significativa de $p < 0,0001$ nos pacientes que eram virgens de tratamento e iniciaram o esquema terapêutico com DTG.

Figura 2 - Evolução da contagem de células TCD4 de pacientes NAIVE HIV em tratamento com Dolutegravir durante o período de 2017 a 2020



5. DISCUSSÃO

Estudos demonstram que o DTG provoca uma queda mais rápida na carga viral do indivíduo em TARV. O tratamento com DTG apresenta como principal vantagem a rápida supressão virológica (BOSWELL; FOISY; HUGHES, 2018), o que também foi observado no presente estudo, divididos em dois grupos (em tratamento e os que eram virgens de tratamento) em acompanhamento no ambulatório de imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, no Rio de Janeiro. A maioria dos participantes estava na faixa etária entre 35 a 39 anos, corroborando assim com as informações do Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde-MS

(BOLETIM EPIDEMIOLOGICO DE HIV E AIDS, 2020) que representa uma população mais produtiva no mercado de trabalho. Estudos demonstraram que a eficácia e boa tolerância melhoram ao iniciar o tratamento, como também foi observado no estudo de Walmsley e outros (2013). Eron *et al.*, (2013) também avaliaram a segurança do DTG nos pacientes que já eram medicados com outros ARVS e nos pacientes que eram virgens de tratamento (ERON *et al.*, 2013).

Os principais resultados do nosso estudo sugerem uma boa e adequada adesão à TARV que estiveram presentes nos dois grupos que foram acompanhados: no grupo 1, com 78 pacientes que já estavam em tratamento, 72 (92,3%) tiveram boa adesão. No grupo 2, que iniciou o tratamento, dos 71 pacientes, 66 (93%) também obtiveram boa adesão. É o monitoramento clínico que permite observar a boa adesão ou adesão irregular, como também foi observado no trabalho de SOUZA *et al.* (2019) que acompanhou os pacientes com TARV ininterruptamente há pelo menos seis meses, como foram acompanhados os dois grupos de pacientes que participaram desta pesquisa.

O sucesso terapêutico é a caracterização da supressão da carga viral (<40 cópias m/L) e recuperação da contagem de células TCD4+. Após 9 meses de tratamento com DTG, no grupo 1, com 78 pacientes que já estavam em tratamento, 61 (78,2%) ficaram indetectáveis, 17 (21,8%) pacientes continuavam detectáveis, sendo 5 (6,4%) mulheres com TCD4+<350mm³. Esses pacientes que permaneceram detectáveis abandonaram várias vezes o tratamento, Seidl *et al.* (2007) consideraram que o abandono compromete a supressão da carga viral e provoca resistência à TARV (SEIDL *et al.*, 2007).

No grupo 2, com 71 pacientes que eram virgens de tratamento, destacamos que todas as 18 mulheres (100%) tornaram-se indetectáveis e apenas 3 homens (5,7%) permaneceram detectáveis, sendo 12 (22,6 %) com TCD4+<350mm³. Estes pacientes apresentaram resposta a partir da 24^a semana de TARV. O aumento na supressão da carga viral e queda na contagem das células TCD4+ também foi descrito num estudo recente de uma coorte brasileira, através da análise de prontuários. Foi observado que os indivíduos virgens de tratamento tiveram uma resposta na supressão virológica a partir da 24^a semana de tratamento (CORREA *et al.*, 2020). Mas Raffi *et al.* (2013) observaram no estudo SPRING-2, que o DTG apresentou eficácia na 48^a semana nos pacientes virgens de tratamento.

No nosso estudo, vimos que os dois grupos que estavam em tratamento alcançaram a supressão da carga viral com queda significativa na contagem das células TCD4+. Deste modo, o tratamento com DTG, em 12 semanas, estimula um aumento na contagem média de células TCD4+ relacionada a uma carga viral indetectável, conforme mencionaram Todd *et al.* (2017), que observaram que o DTG é bem tolerado em pacientes que estavam em tratamento e fizeram transição de esquema terapêutico e em pacientes que aderiram como primeiro esquema de TARV (TODD *et al.*, 2017).

O tempo médio em que a carga viral tornou-se indetectável no grupo que já estava em tratamento foi de 3,1 meses e no grupo que era virgem de tratamento foi de 6,1 meses, mas esse tempo médio não foi observado por Radford *et al.* (2019), a diferença que eles encontraram foi considerada a partir de 48 semanas de tratamento, que também foi observado por Snedecor *et al.* (2019), que acompanharam esse mesmo período no estudo por eles publicado.

Dos 149 pacientes, 21 (14%) relataram ocorrências de efeitos adversos. No grupo dos 78 pacientes, 8 mencionaram algum efeito, sendo 4 (50%) com cefaleia e 4 (50%) com alterações de sono e humor. No grupo dos 71 pacientes, 13 se queixaram, sendo 4 (30,8%) com alterações do sono, humor e intolerância gastrointestinal e 9 (69,2%) com outros efeitos, como cansaço e desânimo. Kandel e Walmsley (2015) sugeriram em um estudo clínico randomizado que o DTG esteja associado a uma incidência de 90% de efeitos adversos leves, como cefaleia, intolerância gastrointestinal e náuseas. O que também observamos na incidência de efeitos leves relatados pelos dois grupos da nossa pesquisa. Van Lunzen *et al.* (2012) mostraram que há uma boa tolerabilidade e perfil de segurança satisfatório do DTG comparando a outros ARVS.

Encontramos uma prevalência de efeitos adversos referentes aos esquemas de primeira linha nos pacientes que eram virgens de tratamento e iniciaram a TARV. Ademais, outros resultados semelhantes foram vistos em estudos com PVHIV, que também apresentaram efeitos adversos (KHALILI *et al.*, 2009; TADESSE *et al.*, 2014; SHET *et al.*, 2014).

O fato de haver pacientes que não alcançaram a supressão da carga viral ao longo do tratamento, tem como justificativa a ausência de uma boa adesão ou até mesmo de uma adesão irregular conforme trabalho de Little *et al.*, (2002), que demonstraram a TARV inicial ter maior probabilidade de falhar em pacientes

infectados com vírus resistentes aos medicamentos, 21,8% permaneceram com carga viral detectável antes do início com DTG. Esses pacientes podem apresentar resistência aos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa (ITR), que constituíam os principais alvos da TARV, como observado nos estudos de (KURITZKES *et al.*, 2008; ARRUDA *et al.*, 2018). Quando a TARV falha, a principal característica é devida à falha virológica, quando há carga viral detectável após 6 meses do início do tratamento, ou modificação da TARV, ou detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável anteriormente.

Segundo Smith (2006), para que a eficácia do tratamento possa ser expressa nos níveis da supressão viral, é importante que o uso do esquema terapêutico seja igual ou superior a 95% das doses prescritas pelos médicos. No grupo 1, os pacientes que já estavam em tratamento tiveram **92,3%** de boa adesão. E no grupo 2, que iniciaram o tratamento, **100%** das mulheres alcançaram a boa adesão, corroborando com o estudo de Smith (2006). Apenas **3 (5,7%)** homens do grupo que eram virgens de tratamento mudaram de esquema após o início da TARV com DTG, ao serem diagnosticados com tuberculose, permanecendo detectáveis mesmo com boa adesão. Nos três casos, o esquema com DTG foi substituído pelo Raltegravir (RAL).

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados do presente estudo, podemos concluir que os dois grupos apresentaram efetividade no esquema terapêutico com DTG, no controle da carga viral e na contagem de células TCD4+.

O grupo que já se encontrava em tratamento, apresentou diferença significativa na contagem de células TCD4+ a partir de 3 meses de tratamento.

No grupo que era virgem de tratamento, a diferença no aumento de células TCD4+ foi observada a partir de 6 meses de tratamento.

O esquema com Inibidor de Integrase (INI) DTG apresentou menor frequência de efeitos adversos e toxicidade colaterais, e apresentou uma melhor aderência que os outros esquemas terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- ARRUDA, Mônica B. *et al.* Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 3, p. e25032, 2018. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jia2.25032>. Acesso em: 4 jun. 2021.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HIV E AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Número Especial. Disponível em: <https://bit.ly/3aj9nWY>. Acesso em: 4 dez. 2020.
- BOSWELL, Rosaleen; FOISY, Michelle M; HUGHES, Christine A. Dolutegravir dual therapy as maintenance treatment in HIV-infected patients: A Review. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n. 7, p. 681-689, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 416 p. 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: 4 jun. 2021.
- CORREA, Analú *et al.* Dolutegravir: Virologic response and tolerability of initial antiretroviral regimens for adults living with HIV. **PLoS ONE**, v. 15, n. 8, p. e0238052. 2020. Disponível em: <https://bit.ly/2ZkASZV>. Acesso em: 20 dez. 2020.
- ERON, Joseph J. *et al.* Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects with Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the VIKING Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 5, p. 740–748, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/207/5/740/1078540>. Acesso em: 4 jun. 2021.
- KHALILI, Hossein *et al.* Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v.18, n. 9, p. 848-857, 2009.
- KANDEL, Christopher E.; WALMSLEY, Sharon L. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 3547-3555, 2015. DOI <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84850>. Disponível em: <https://bit.ly/34Cx2xS>. Acesso em: 4 jun. 2021.
- KURITZKES, D. R. *et al.* Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1 infected subjects. **Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 6, p. 867–870, March 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/197/6/867/920199>. Acesso em: 14 set. 2018.
- LITTLE, Susan J. *et al.* Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p.347-385, 2002. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa013552>. Acesso em: 4 jun. 2021.
- RADFORD, Matthew *et al.* Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naïve HIV patients. **AIDS**, v. 33, n. 11, p. 1739-1749, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686958/>. Acesso em: 03 abr. 2020.
- RAFFI, François *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Lancet Infectious Diseases**, v.

13, n. 11, p. 927-35, 2013. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074642/>. Acesso em: 4 jun. 2021.

SEIDL, Eliane M. F. *et al.* Pessoas vivendo com HIV/aids: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 2305-2316, 2007. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csp/a/q4qJXzWPhFdQZV5YrskSHxg/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em: 4 jun. 2021.

SHET, Anita *et al.* Influence of Adverse Drug Reactions on Treatment Success: Prospective Cohort Analysis of HIV-Infected Individuals Initiating First-Line Antiretroviral Therapy in India. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e91028, Mar. 2014.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614165/>. Acesso em: 29 mar. 2021.

SMITH, R. Adherence to antiretroviral HIV drugs: how many doses can you miss

before resistance emerges? **Proceedings Biological Sciences**, v. 273, n. 1586, p. 617-24, 2006.

SNEDECOR, Sonya J. *et al.* Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment naive patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v.19, n. 1, 2019. DOI 10.1186/s12879-019-3975-6. Disponível em:

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-3975-6>. Acesso em: 4 jun. 2021.

SOUZA, Hélia Carla de *et al.* Análise da adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 5, 2019.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0115>. Acesso em: 10 jan. 2021.

TADESSE, Wondmagegn Tamiru *et al.* Self-reported adverse drug reactions and their influence on highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: a cross sectional study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v.15, p.32, jun. 2014.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24957052/>. Acesso em: 29 mar. 2021.

TODD, Sej *et al.* Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. **International Journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 11, p. 1074-1081, 2017.

VAN LUNZEN, Jan *et al.* Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 111-118, 2012.

WALMSLEY, Sharon L. *et al.* Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. **New England Journal of Medicine**, n. 369, p. 1807-1818, 2013. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1215541>. Acesso em: 4 jun. 2021.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, Mônica B. *et al.* Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naïve individuals. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 3, p. e25032, 2018. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jia2.25032>. Acesso em: 26 mar. 2021.

BARRE-SINOUSSE F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v.220, n. 4599, p. 868-871, 1983.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE HIV E AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Número Especial. Disponível em: <https://bit.ly/3aj9nWY>. Acesso em: 4 dez. 2020.

BOSWELL, Rosaleen; FOISY, Michelle M; HUGHES, Christine A. Dolutegravir dual therapy as maintenance treatment in HIV-infected patients: A Review. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n. 7, p. 681-689, 2018.

BRASIL. **Lei no 9.313, de 13 de novembro de 1996**. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores e doentes de AIDS. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1996/lei-9313-13-novembro-1996-349070-publicacaooriginal-1-pl.html>. Acesso em: 14 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 14 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF, 2018. Disponível em: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos - 17/12/2018. Acesso em: 14 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2020**. Brasília, DF: MS, 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Nota Informativa nº 096, de 21 de novembro de 2016**. Atualização dos esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e indicações de uso ampliado de dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV) para composição de esquemas. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/pdf/NotaTecnica096.pdf>. Acesso em: 14 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Ofício-Circular nº 47, de 6 de dezembro de 2019**. Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfeção tuberculose e HIV em uso de rifampicina. Brasília, DF, 2019. Disponível em: <https://bit.ly/3pDb7im>. Acesso em: 08 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento para o HIV**. [2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>. Acesso em: 13 fev. 2021.

BRİK, Ashraf; WONG, Chi-Huey. HIV-1 protease: mechanism and drug discovery. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 5-14, 2003.

BROJAN, Lucas Eduardo Fedaracz *et al.* Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Einstein**, n. 18, p. 1-7, 2020. Disponível em: https://journal.einstein.br/wp-content/uploads/articles_xml/2317-6385-eins-18-eAO4995/2317-6385-eins-18-eAO4995-pt.pdf?x23583. Acesso: 19 fev. 2021.

CARNICER-PONT, Dolors; VIVES, Nuria; CASABONA I BARBARÀ, Jordi. Epidemiologia de la infecció per virus de la imunodeficiencia humana: retraso en el diagnòstic. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 29, n. 2, p. 144–151, 2011.

COFFIN, J. *et al.* Human immunodeficiency viruses. **Science**, v. 232, n. 4751, p. 697, 1986.

CORREA, Analú *et al.* Dolutegravir: Virologic response and tolerability of initial antiretroviral regimens for adults living with HIV. **PLoS ONE**, v. 15, n. 8, p. e0238052. 2020. Disponível em: <https://bit.ly/2ZkASZV>. Acesso em: 20 dez. 2020.

COUTO-FERNANDEZ, J. C. *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping in Rio de Janeiro, Brazil: assessing subtype and drug-resistance associated mutations in HIV-1 infected individuals failing highly active antiretroviral therapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.100, n.1, p. 73-78, 2005. Disponível em: <https://bit.ly/3pb8e9N>. Acesso em: 26 mar. 2021.

CRUCIANI, Mario; PARISI, Saverio G. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 14, n. 9, p. e0222229, 2019. Disponível em: <https://bit.ly/3bl5LTE/>. Acesso em: 19 fev. 2021.

CURTIS, L. *et al.* Dolutegravir: Clinical and Laboratory Safety in Integrase Inhibitor–Naive Patients. **HIV Clinical Trials**, v. 15, n. 5, p. 199-208, 2014.

ERON, Joseph J. *et al.* Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects with Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the VIKING Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 5, p. 740–748, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/207/5/740/1078540>. Acesso em: 26 mar. 2021.

FAUCI, A. S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. **Science**, v. 239, n. 4840, p. 617-22, 1988.

FERREIRA JÚNIOR, Orlando da Costa *et al.* **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV**. 2. ed. Brasília: MS, 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/268219760_Manual_Tecnico_para_o_Diagnostico_da_Infeccao_pelo_HIV. Acesso em: 26 mar. 2021.

FISCHL, M. A. *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 4, p. 185-91, 1987.

FORSMAN, Anna; WEISS, Robin A. Why is HIV a pathogen? **Trends in Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 555-560, 2008. Disponível em: <https://bit.ly/3fWlo6e>. Acesso em: 26 mar. 2021.

FREED, Eric O. HIV-1 replication. **Somatic Cell and Molecular Genetics**, v. 26, n. 1-6, p.13-33, 2001.

GALLO, Robert C.; MONTAGNIER, Luc. The discovery of HIV as a cause of AIDS. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 24, p. 2283-5, 2003.

KHALILI, Hossein *et al.* Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v.18, n. 9, p. 848-857, 2009.

KANDEL, Christopher E.; WALMSLEY, Sharon L. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 3547-3555, 2015. DOI <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84850>. Disponível em: <https://bit.ly/34Cx2xS>. Acesso em: 30 mar. 2021.

KURITZKES, D. R. *et al.* Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of efavirenz-based regimen in treatment-naive HIV-1 infected subjects. **Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 6, p. 867–870, March 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/197/6/867/920199>. Acesso em: 14 set. 2018.

LENNOX, Jeffrey L. *et al.* Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1- infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety and metabolic analyses. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 55, n. 1, p. 39-48, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065510/>. Acesso em: 20 fev. 2021. (Erratum in: *J. Acquir Immune Defic Syndr.*, v. 58, p. e120, 2011.)

LEVY, Jay A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. **AIDS**, v. 23, n. 2, p. 147–160, 2015.

LITTLE, Susan J. *et al.* Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p.347-385, 2002. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa013552>. Acesso em: 14 set. 2018.

MANAVI, Kaveh. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 20, n. 6, p. 923-40, 2016.

MIGUEL, Rosa de *et al.* A safety evaluation of raltegravir for the treatment of HIV. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 17, n. 2, p. 217-223, 2018.

MONDI, Annalisa *et al.* Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort. **Journal of the International AIDS Society**, v. 22, n. 1, p. e25227, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.25227>. Acesso em: 19 fev. 2021.

OMS. **WHO recommends dolutegravir as preferred HIV treatment option in all populations**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations>. Acesso em: 07 maio 2020.

OPAS; OMS. **Histórico da pandemia de COVID-19**. [2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 28 jun. 2021.

- PINTO NETO, Lauro Ferreira da Silva *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. esp. 1, 15 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100013.esp1>. Acesso em: 28 jun. 2021.
- PIRES, Ana Flávia Nacif P. Coelho *et al.* **Diagnóstico do HIV** – Aula 1. Florianópolis: MS/TELELAB/UFSC, 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_hiv_2014.pdf. Acesso em: 26 mar. 2021.
- POLEJACK, Larissa; SEIDL, Eliane Maria Fleury. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, supl. 1, p. S1201-1208, 2010. Disponível em: <https://bit.ly/2SFyrkq>. Acesso em: 14 set. 2018.
- RADFORD, Matthew *et al.* Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. **AIDS**, v. 33, n. 11, p. 1739-1749, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686958/>. Acesso em: 03 abr. 2020.
- RAFFI, François *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 11, p. 927-35, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074642/>. Acesso em: 26 mar. 2021.
- SADALA, Maria Lúcia Araújo; MARQUES, Silvio de Alencar. Vinte anos de assistência a pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil: a perspectiva de profissionais da saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22 n.11, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006001100011. Acesso em: 08 abr. 2020.
- SAYANA, Shilpa; KHANLOU, Homayoon. Maraviroc: a new CCR5 antagonist. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 7, n. 1, p. 9-19, 2009.
- SEIDL, Eliane M. F. *et al.* Pessoas vivendo com HIV/aids: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 2305-2316, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/q4qJXzWPhFdQZV5YrskSHxg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 30 mar. 2021.
- SENDI, P. P. *et al.* Cost effectiveness of highly active antirretroviral therapy in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. **AIDS**, v. 13, n. 9, p.1115-1122, 1999.
- SHET, Anita *et al.* Influence of Adverse Drug Reactions on Treatment Success: Prospective Cohort Analysis of HIV-Infected Individuals Initiating First-Line Antiretroviral Therapy in India. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e91028, Mar. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614165/>. Acesso em: 29 mar. 2021.
- SMITH, R. Adherence to antiretroviral HIV drugs: how many doses can you miss before resistance emerges? **Proceedings Biological Sciences**, v. 273, n. 1586, p. 617-24, 2006.
- SNEDECOR, Sonya J. *et al.* Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment naive patients infected with HIV-1: a systematic

review and network meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v.19, n. 1, 2019. DOI 10.1186/s12879-019-3975-6. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-3975-6>. Acesso em: 27 mar. 2021.

SOUZA, Hélia Carla de *et al.* Análise da adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 5, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0115>. Acesso em: 10 jan. 2021.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora de. Fuzeon, o primeiro medicamento de uma nova classe anti-HIV denominada inibidores de fusão. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 86, p. 112-116, 2005.

SPRINZ, Eduardo. Uso de inibidores da integrase como agentes de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV. **Infectious Disease**, v. 2, n. 4, p. 99-106, 2016. Disponível em: <https://bit.ly/34u55Z7>. Acesso em: 14 abr. 2020.

TADESSE, Wondmagegn Tamiru *et al.* Self-reported adverse drug reactions and their influence on highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: a cross sectional study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v.15, p.32, jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24957052/>. Acesso em: 29 mar. 2021.

TODD, Sej *et al.* Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. **International Journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 11, p. 1074-1081, 2017.

UNAIDS. **90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS**. 2015. Disponível em: <https://bit.ly/2NAtJcK>. Acesso em: 29 abr. 2020.

UNAIDS. **Estatísticas**. 2020a. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 03 dez. 2020.

UNAIDS. **Seizing The Moment**. 2020b. Disponível em: <https://bit.ly/3drgRJw>. Acesso em: 03 dez. 2020.

VAN LUNZEN, Jan *et al.* Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 111-118, 2012.

WALMSLEY, Sharon L. *et al.* Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. **New England Journal of Medicine**, n. 369, p. 1807-1818, 2013. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1215541>. Acesso em: 14 set. 2018.

WARD, H.; RÖNN, M. The contribution of STIs to the sexual transmission of HIV. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 4, p. 305–310, 2016. Acesso em: 26 mar. 2021.

WHO. **HIV Drug Resistance Report**. 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3k9fpNd>. Acesso em: 14 abr. 2020.

APÊNDICES

Apêndice 1 - TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012)

Nome do participante: _____

Você está sendo convidado para participar da pesquisa intitulada “**Monitoramento do sucesso terapêutico das pessoas vivendo com HIV-PVHIV, em uso do inibidor da integrase Dolutegravir**”. Esta pesquisa tem como objetivo investigar a eficiência ao medicamento que você utiliza para controlar a infecção pelo HIV.

Este documento procura fornecer ao Sr. (a) as informações necessárias sobre todos os procedimentos a serem adotados, bem como os benefícios da pesquisa. O Sr. (a) poderá recusar-se a participar da pesquisa ou, mesmo dela, afastar-se em qualquer tempo sem que este fato lhe venha causar constrangimento ou penalidade por parte da instituição. Sua identidade não será revelada em qualquer publicação resultante deste estudo. Antes de assinar este termo, o Sr.(a) deve informar-se plenamente, não hesitando em formular perguntas sobre qualquer aspecto que julgar conveniente esclarecer.

O principal objetivo desse estudo é investigar a eficiência do medicamento Dolutegravir utilizado para controlar a infecção pelo HIV. Esta pesquisa será importante para acompanhar a eficiência do tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a todos os indivíduos que vivem com o HIV no Brasil.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em autorizar que o pesquisador avalie todas as informações clínicas necessárias para o estudo, obtidas a partir da revisão de seu prontuário. Não há riscos relacionados com a sua participação e apenas o pesquisador terá acesso ao seu prontuário. Seus dados pessoais, informações clínicas e o resultado dos testes de laboratório não serão divulgados em hipótese alguma. O benefício será a contribuição com dados que podem ajudar os pesquisadores a planejar melhor o tratamento de pacientes. Esta pesquisa não trará benefícios diretos ao Sr. (a), entretanto, este estudo poderá auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias de tratamento da infecção pelo HIV. Os resultados da pesquisa poderão contribuir para que sejam realizadas adaptações no de tratamento oferecido, com o objetivo de torná-lo mais eficiente e seguro. Você deverá arcar com as despesas de transporte e alimentação quando visitar o HUGG para suas consultas de rotina.

Caso tenha alguma dúvida ou necessidade de qualquer esclarecimento sobre o estudo você pode entrar em contato com o pesquisador responsável, ou se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão que controla as questões éticas das pesquisas na instituição e tem como uma das principais funções proteger os participantes da pesquisa de qualquer problema. Caso concorde em participar desta pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma sua e a outra do pesquisador responsável.

Pesquisador responsável: Cinthia Francisca Valdez

Contato com o pesquisador responsável: Endereço: Rua Mariz e Barros, 775, Centro de pesquisa e extensão sobre o envelhecimento (CEMPE) – Maracanã – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 20270-001 Telefone:(21) 98177-8740 e-mail: cinbernardo@gmail.com, de segunda a sexta, de 8h às 17h.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG:

Endereço: Rua Mariz e Barros, Nº 775 - 4º andar (Prédio da Ortopedia) Bairro: Tijuca
Atendimento ao público: De segunda a sexta-feira – Horário: de 8h30 min às 12 horas.
Telefone: 2264-5177 - E-mail: cephugg@gmail.com

Declaração

Declaro que li e compreendi o objetivo de minha participação na pesquisa e que concordo em participar do estudo deste **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** e que recebi uma via assinada e rubricada em todas as páginas. Declaro estar ciente de que uma cópia deste Termo permanecerá arquivada no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Data: __/__/____.

Apêndice 2 - Formulário (Ficha) de Coleta de Dados

PROJETO DOLUTEGRAVIR

Identificação da Amostra

1. DADOS PESSOAIS

REGISTRO NO HUGG _____

DATA DE NASCIMENTO _____ SEXO: Masculino Feminino

2. DIAGNÓSTICO

Data do último teste HIV negativo: _____

Data do primeiro teste HIV positivo: _____

Acompanhamento ambulatorial no HUGG desde: __/__/__

3. CARGA VIRAL, CD4 E CD8 (Se não foi realizada nenhuma, preencher 1º campo com X)

DATA	CV (cópias/mL)	CV (log)	CD4	CD8

4. TRATAMENTOS ANTIRETROVIRAIS

Utilizar os códigos abaixo para o preenchimento dos medicamentos, informações de adesão, motivo para troca de esquema e efeitos adversos.

N.º	Medicamentos Combinados (Esquemas)	Data Início	Data Término último registro	Adesão	Motivo para troca	Efeito adverso (código/detalhamento)
1						
2						
3						

N.º	Medicamentos Combinados(Esquemas)	Data Início	Data Término último registro	Adesão	Motivo para troca	Efeito adverso (código/ detalhamento)
4						

ADESÃO: Não Sim Ignorado

MOTIVO PARA TROCA:

1. Ausência de eficácia inicial
2. Falha terapêutica clínica
3. Falha terapêutica laboratorial
4. Efeito adverso
 5. Interações medicamentosas
 6. Recomendação do Ministério da Saúde
 7. Outra
 8. Ignorado

EFEITOS ADVERSOS

1. Alergia
2. Alucinações/ alterações de sono/ alterações de humor
3. Anemia
4. Hepatotoxicidade
5. Pancreatite
6. Lipodistrofia
7. Dislipidemia (aumento de LDL / HDL/ colesterol total/ triglicérido)
8. Icterícia
9. Intolerância gastrointestinal (especificar)
10. Outros (especificar)

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS

• AZT – Zidovudina (Retrovir)	• DDI – Didanosina (Videx)	• DDC – Zalcitabina (Hivid)	• D4T – Estavudina (Zerit)
• 3TC – Lamivudina (Epivir)	• Abacavir (Ziagenavir)	• SQV - Saquinavir (Invirase)	• RTV- Ritonavir (Norvir)
• IDV - Indinavir (Crixivan)	• NFV - Nelfinavir (Viracept)	• Amprenavir (Agenerase)	• NVP - Nevirapina (Viramune)
• EFZ - Efavirenz (Stocrin)	• Raltegravir	• LOP - Lopinavir	• Enfuvirtide
• Atazanavir	• Tenofovir (Viread)	• Darunavir	• Fosamprenavir
• Dolutegravir	• Maraviroc	• Emtricitabina	•

Observações: 1. Biovir : Contém AZT e 3TC (Preencher com **1 e 5**)

2. Kaletra : Contém Ritonavir e Lopinavir (Preencher com **8 e 15**)

3. Hydreia é um potencializador do D4T e DDI - **NÃO ANOTAR**

5. DADOS CLÍNICOS ANTERIORES AO DIAGNÓSTICO/TRATAMENTO

Condição/Doença	Observações
Diabetes (especificar o tipo)	
Hipertensão Arterial Sistêmica	
Doenças cardiovasculares (especificar)	
Insuficiência renal (aguda ou crônica)	
Insuficiência hepática (especificar a causa)	
Hepatite medicamentosa (especificar o medicamento)	
Alergia a medicamentos (especificar o medicamento)	
Pancreatite	
Hipercolesterolemia	
Hipertrigliceridemia	
Lipodistrofia	
Insuficiência/Doença pulmonar (especificar)	
Cefaléia	
Doença mental (especificar)	
Sífilis	
Condição/Doença	Observações

HTLV	
Herpes zoster (especificar nº de episódios)	
Candidíase	
Hepatite B	
Hepatite C	
Sarcoma de Kaposi	
Tuberculose (especificar o tipo)	
Hanseníase (especificar o tipo)	
Pneumonia	
CMV	
Toxoplasmose	
Criptococose extrapulmonar	

Outros medicamentos de uso contínuo (especificar):

Não

Sim (especificar)

Outras informações relevantes

Responsável pelo preenchimento :

Data do Preenchimento:

ANEXOS

ANEXO 1 – FOLHA DE APROVAÇÃO DO CEP

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MONITORAMENTO DO SUCESSO TERAPÊUTICO DAS PESSOAS VIVENDO COM HIV, EM USO DO INIBIDOR DA INTEGRASE-DOLUTEGRAVIR

Pesquisador: Monica Barcellos Arruda

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13664919.0.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.419.302

Apresentação do Projeto:

Dados da literatura, até o momento, indicam que o surgimento de resistência ao DTG ainda é raro e que esse medicamento apresenta uma maior barreira genética à resistência do que outros inibidores da mesma classe e apresenta resultados seguros para os pacientes em ensaios clínicos randomizados. Esses dados são de estudos internacionais provenientes em sua grande maioria de estudos controlados. No Brasil, ainda não há dados que permitam confirmar se a resistência ao DTG realmente é baixa no país, qual o índice de efeitos adversos a este medicamento, nem dados da eficácia do tratamento com DTG em manter a carga viral do HIV indetectável, o que torna extremamente necessário conhecer a eficiência destes novos esquemas contendo DTG na supressão viral em nossa população. Torna-se importante determinar o sucesso terapêutico, através de um estudo retrospectivo pela análise de prontuários e pelos sistemas de monitoramento do HIV, de pessoas vivendo com HIV já em uso de antirretroviral Dolutegravir, para avaliação da evolução do tratamento. Através das informações extraídas dos prontuários dos pacientes como: dados clínicos; esquemas terapêuticos utilizados antes e depois da inclusão do DTG; observações médicas durante o tratamento; resultados dos exames regulares de CD4, CD8, carga viral e genotipagem, será avaliado o sucesso terapêutico com o uso do Dolutegravir.

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)1264-5317

Fax: (21)1264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

**UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO**



Continuação do Parecer: 3.419.302

Objetivo da Pesquisa:

Determinar o sucesso terapêutico, através de um estudo retrospectivo pela análise de prontuários e dos sistemas de monitoramento de pessoas vivendo com HIV e em uso de antirretroviral Dolutegravir para avaliação da eficácia do tratamento.

Objetivos secundários:

Avaliar a eficácia do tratamento com DTG através do levantamento dos valores da carga viral do paciente antes e após o início do tratamento;

2. Levantar os dados da contagem de células CD4 e CD8 antes e após o início do tratamento;

3. Analisar o índice de efeitos adversos causados pelo uso do DTG;

4. Acompanhar, através dos dados contidos nos prontuários, uma coorte de pacientes que permitirá identificar o sucesso ou a falha terapêutica em indivíduos que começaram o tratamento antirretroviral, incluindo o DTG no primeiro esquema terapêutico; 5. Analisar o tempo médio em que a carga viral dos pacientes torna-se indetectável.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo não apresenta risco direto aos participantes por se tratar de análise dos dados contidos no prontuário. O risco de perda de confidencialidade será evitado através da codificação de todas as amostras e registros em bancos de dados.

Benefícios:

Esta pesquisa será importante para acompanhar a eficiência do tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a todos os indivíduos que vivem com o HIV no Brasil. Os resultados da pesquisa poderão contribuir para que sejam realizadas adaptações no tratamento oferecido, com o objetivo de torná-lo mais eficiente e seguro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional, longitudinal e descritivo de pacientes em acompanhamento clínico no Serviço de Imunologia da Clínica Médica do Hospital Universitário Gaffrée Guinle – HUGG, no Rio de Janeiro. O estudo prevê o acompanhamento de 200 indivíduos, onde o cálculo amostral foi realizado utilizando como base a estimativa de indivíduos atualmente em acompanhamento no ambulatório de Imunologia do HUGG.

Participantes: serão selecionados os pacientes com resultado reagente para HIV baseados nas normas do Ministério da saúde de diagnóstico e que tenham documentado em seu prontuário o histórico do acompanhamento do tratamento.

Os indivíduos serão esclarecidos detalhadamente quanto aos objetivos, riscos, benefícios e sigilo

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)1264-5317

Fax: (21)1264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

**UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO**



Continuação do Parecer: 3.419.302

dos dados desse estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Recomendações:

Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1326334.pdf	13/05/2019 14:09:04		Aceito
Outros	Formulario_pesquisa.pdf	13/05/2019 14:08:24	Monica Barcellos Arruda	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_dolutegravir_CEP_2.pdf	13/05/2019 11:56:48	Monica Barcellos Arruda	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	03/04/2019 11:43:48	Monica Barcellos Arruda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projetodolutegravir.pdf	01/04/2019 17:03:54	Monica Barcellos Arruda	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_CEP.pdf	01/04/2019 17:03:36	Monica Barcellos Arruda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)1264-5317

Fax: (21)1264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



Continuação do Parecer: 3.419.302

RIO DE JANEIRO, 27 de Junho de 2019

Assinado por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE ACEITE DA ATENA EDITORA

DECLARAÇÃO DE ACEITE

A Atena Editora, especializada na publicação de livros e coletâneas de artigos científicos em todas as áreas do conhecimento, com sede na cidade de Ponta Grossa-PR, declara que após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, o artigo intitulado "MONITORAMENTO DO SUCESSO TERAPÊUTICO DAS PESSOAS VIVENDO COM HIV-PVHIV, EM USO DO INIBIDOR DA INTEGRASE DOLUTEGRAVIR" de autoria de "CINTHIA FRANCISCA VALDEZ, FABIANA BARBOSA ASSUMPTÃO DE SOUZA, JORGE FRANCISCO DA CUNHA PINTO, ISABELLE VASCONCELLOS DE SOUZA, MONICA BARCELLOS ARRUDA", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Medicina e Adesão à Inovação: A cura mediada pela tecnologia" a ser divulgado em agosto de 2021.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabenizo os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

PONTA GROSSA, 22 de junho de 2021.

Prof.^ª Dr.^ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA
PREFIXO EDITORIAL DOI 10.22533
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243

Certificado digitalmente por Atena Edição de Livros



Atena
Editora