



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE FARMÁCIA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA EM
REDE**

**AVALIAÇÃO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL
SIMPLIFICADO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO- SALVADOR/
BAHIA**

DULCE BRÁS IMPENE COMBO

Salvador – Bahia

2023

DULCE BRÁS IMPENE COMBO

**AVALIAÇÃO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL
SIMPLIFICADO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO- SALVADOR/
BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica em Rede da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dr^a. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat

Co-Orientador : Prof. Dr. Carlos Roberto Brites Alves

Salvador – Bahia

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

C731a Combo, Dulce Brás Impene

Avaliação de tratamento antirretroviral simplificado em um hospital universitário- Salvador/Bahia / Dulce Brás Impene Combo. – Salvador, 2023.

72f.

Orientadora : Profa. Dra. Lúcia de Araujo Costa Beisl Noblat.

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Brites Alves.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, 2023.

1. Assistência farmacêutica. 2. Medicamentos. 3. HIV-1. 4. Antirretrovirais. 5. Resposta Viral Sustentada. I. Noblat, Lúcia de Araujo Costa Beisl. II. Alves, Carlos Roberto Brites. III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.

CDU: 615:614.39

Avaliação De Tratamento Antirretroviral Simplificado Em Um Hospital Universitário- Salvador/ Bahia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica em Rede da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Assistência Farmacêutica.

APROVADA, em 4 de Maio de 2023

Examinadores:



Documento assinado digitalmente
MICHAEL RUBERSON RIBEIRO DA SILVA
Data: 29/05/2023 18:07:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Michael Ruberson Ribeiro da Silva

(Examinador externo à Instituição – Universidade Federal do Espírito Santo)



Documento assinado digitalmente
CARLOS ROBERTO BRITES ALVES
Data: 13/06/2023 10:47:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Carlos Roberto Brites Alves

(Examinador Externo ao Programa- Universidade Federal da Bahia)



Documento assinado digitalmente
PABLO DE MOURA SANTOS
Data: 30/05/2023 10:39:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Pablo de Moura Santos

(Examinador Interno do PPGASFAR- Universidade Federal da Bahia)



Documento assinado digitalmente
LUCIA DE ARAUJO COSTA BEISL NOBLAT
Data: 14/06/2023 11:59:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dr^a. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat

(Orientadora e Presidente da Banca- Universidade Federal da Bahia)



Documento assinado digitalmente
DULCE BRAS IMPENE COMBO
Data: 13/06/2023 15:16:16-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dulce Brás Impene Combo
(Mestranda do PPGASFAR)

Dedico esta dissertação ao meu pai Brás Impene Combo (in memoriam), que sempre acreditou nos meus sonhos e sempre me ensinou a lutar pelos meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

À Deus por sua infinita misericórdia, por sempre guiar os meus passos e iluminar o meu longo percurso acadêmico.

Ao meu marido Michael Hamilton por me apoiar nas minhas decisões e ter me incentivado nesta aventura acadêmica e profissional, mesmo distante esteve sempre presente, pois não seria fácil sem ter o apoio incondicional, amor e confiança.

Ao meu filho Ashiraz Hamilton por ter dado sentido a minha existência e por ser minha fonte de força, dedicação, amor e inspiração.

À minha mãe Mariamo Macário, por ser meu exemplo de coragem, força e perseverança.

A todos os meus familiares, irmãos, primos, sobrinhos e tios por todo apoio, amor e por compreenderem minhas ausências em vários momentos.

A Professora Dra. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat pela oportunidade, confiança, paciência e por ter aceitado ser a minha orientadora. Uma profissional incrível e comprometida com tudo o que faz, disposta em ajudar, não só na vida profissional como também na vida social, foi uma luz em todos os momentos, sobretudo, quando perdia o foco.

Ao Dr. António Carlos Beisl Noblat, por toda a atenção desde o meu primeiro momento no Brasil e o acompanhamento durante a minha trajetória.

Ao Professor Dr. Carlos Brites infectologista e professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, pela sua co-orientação e sua contribuição na decisão do tema de pesquisa e nas decisões relativas às variáveis de estudo.

Ao professor Dr. Michael Ruberson Ribeiro da Silva, professor da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Espírito Santo, por ter contribuído na análise estatística dos dados e partilhado momentos de discussão dos mesmos.

Ao professor Dr. Lindemberg Assunção Costa por todo o apoio, encorajamento, acolhimento, atenção e por todas as trocas profissionais enriquecedoras que me proporcionou durante a minha estadia em Salvador-Bahia.

Ao Coordenador do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos-HUPES, Leonardo Augusto Kister de Toledo e toda sua equipe de profissionais pela

receptividade, atenção, paciência e partilha de momentos de aprendizagem e troca de experiências.

À toda equipe da Farmácia do Ambulatório Magalhães Neto onde foi realizada a coleta dos dados pela paciência e profissionalismo.

Aos colaboradores da Gerência de Ensino, Pesquisa e Extensão do HUPES nomeadamente: Sandra Silva (secretária acadêmica), Flávio Oliveira (Assistente Administrativo), Luciana Borges de Almeida (bibliotecária) e Livia Brito Oliveira (estatística) por terem me auxiliado com todo o processo de adaptação no estado da Bahia.

Aos professores e colegas do Programa de Pós- Graduação em Assistência Farmacêutica por termos compartilhado vários momentos de muita discussão, troca de experiências e pela contribuição na qualidade de formação ofertada.

Ao Professor Dr. Ademir Evangelista Vale, Coordenador do Programa de Pós- Graduação em Assistência Farmacêutica do Polo da Universidade Federal da Bahia, por todo acolhimento, apoio e atenção.

Por fim, quero agradecer a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB por ter me concedido a bolsa e a possibilidade de realizar o meu sonho através do apoio financeiro e contribuir para o meu aperfeiçoamento científico.

RESUMO

O tratamento antirretroviral e a adesão à terapia tem sido a intervenção mais efetiva no controle da progressão da doença, embora, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua sendo um importante problema de saúde pública global. Estudos recentes têm demonstrado que a dupla terapia melhora a adesão e os desfechos clínicos e podem potencialmente diminuir a toxicidade e os custos associados ao tratamento. O objetivo desse estudo consiste em avaliar os desfechos virológicos dos esquemas terapêuticos antirretrovirais simplificados prescritos em um Hospital Universitário do Estado da Bahia-Brasil. Trata-se de uma coorte retrospectiva realizado no Ambulatório Magalhães Neto, vinculado ao Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Os dados foram coletados de Janeiro de 2017 à Agosto de 2022. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, que já haviam sido submetidos a esquemas terapêuticos antirretrovirais no passado, sem distinção de sexo, e com tratamento antirretroviral -TARV simplificado. Os dados foram analisados no software estatístico JAMOVI, versão 2.2.5. Foram feitas análises descritivas, por meio de tabelas de frequências para as variáveis categóricas e por mediana e intervalo interquartil para as variáveis contínuas. Para analisar a associação individual de cada variável independente qualitativa com a variável dependente, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson (nível de significância de 5%). Foram analisados 244 pacientes dos quais 65,2 % eram do sexo masculino, a mediana da idade foi de 58 anos (IIQ 50-65), evidenciando um envelhecimento das pessoas vivendo com HIV-PVHIV. A supressão virológica correspondeu a 98% dos pacientes, com uma mediana de tempo de 60,5 semanas (IIQ 29,25-160,25) e uma mediana das células CD4 cel/mm^3 de 675 (IIQ 478,50-925,25), outrossim, 89,7% dos pacientes prescritos o esquema DTG+3TC não tinham histórico de falha terapêutica prévia, enquanto que, 47,5% dos pacientes submetidos à outros esquemas terapêuticos já haviam apresentado histórico de falha. Além disso, 96,7% dos pacientes não mudaram de esquemas simplificado o que evidencia uma efetividade e otimização terapêutica. Os resultados corroboram com a literatura, demonstrando uma boa resposta virológica em esquemas simplificado durante 292 semanas de seguimento, sendo uma alternativa segura e efetiva mesmo em pacientes com histórico de falha terapêutica prévia.

Palavras-Chave: HIV-1; Dupla terapia; Tratamento antirretroviral; Resposta virológica.

ABSTRACT

Antiretroviral treatment and adherence to therapy have been the most effective intervention in controlling disease progression, although the human immunodeficiency virus (HIV) remains an important global public health problem. Recent studies have shown that dual therapy improves adherence and clinical outcomes and can potentially decrease toxicity and costs associated with treatment. Objective: To evaluate the virological outcomes of simplified antiretroviral regimens prescribed in a University Hospital in the State of Bahia, Brazil. This is a retrospective cohort conducted at the Magalhães Neto Outpatient Clinic, linked to Professor Edgard Santos University Hospital of the Federal University of Bahia (UFBA). Data were collected from January 2017 to August 2022. We included patients older than 18 years, who had already been submitted to antiretroviral therapeutic regimens in the past, without distinction of sex, and with simplified ART. Data were analyzed using the statistical software JAMOVI, version 2.2.5. Descriptive analyses were performed using frequency tables for categorical variables and median and interquartile range for continuous variables. To analyze the individual association of each qualitative independent variable with the dependent variable, Pearson's chi-square test (significance level of 5%) was used. We analyzed 244 patients of which 65.2% were male, the median age was 58 years (IQR 50-65), evidencing an aging of people living with HIV-PLHIV. Virological suppression corresponded to 98% of the patients, with a median time of 60.50 weeks (IQR 29.25-160.25) and a median of CD4 cells cel/mm³ of 675.00 (IQR 478.50-925.25), moreover, 89.7% of the patients prescribed the DTG+3TC regimen had no history of previous therapeutic failure, while 47.5% of the patients submitted to other therapeutic regimens had already had a history of failure. In addition, 96.7% of the patients did not change simplified regimens, which evidences an effectiveness and therapeutic optimization. The results corroborate the literature, demonstrating a good virological response in simplified regimens during 292 weeks of follow-up, being a safe and effective alternative even in patients with a history of previous therapeutic failure.

Key Words: HIV-1; Double Therapy; Antiretroviral Treatment; Virological Response.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
AMN	Ambulatório Magalhães Neto
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CCR5	Receptor da quiomicina
CD4	Células do sistema imunológico (linfócitos) e o principal alvo do vírus HIV
CF	Constituição Federal
CICr	Clearance de Creatinina
Comp.	Comprimido
CV	Carga Viral
CÁPS	Cápsula
DNA	Ácido Desoxirribonucleíco
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRV	Darunavir
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
DTG	Dolutegravir
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EFZ	Efavirenz
Env	Envelope
FV	Falha Viroológica
Gp120	Glicoproteína
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Vírus de Imunodeficiência Humana
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
II	Inibidores de Integrase
IIQ	Intervalo Interquartil
IP	Inibidores de protease
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
LPV	Lopinavir

LT	Linfócitos T
MVHIV	Mulheres Vivendo com HIV
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
TAF	Tenofovir Alafenamida
TARV	Tratamento Antirretroviral
TDF	Tenofovir
RAL	Raltegravir
RC	Razão de Chances
RNA	Ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir
SRA	Síndrome Retroviral Aguda
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SUS	Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resumo dos tipos de variáveis do estudo.....	46
Tabela 2	Características Sociodemográficas dos pacientes.....	51
Tabela 3	Esquemas terapêuticos simplificados identificados.....	52
Tabela 4	Descrição das variáveis clínicas dos pacientes.....	53
Tabela 5	Histórico de RAM em pacientes submetidos a esquemas TARV Simplificados	55
Tabela 6	Histórico de falha terapêutica prévia em pacientes submetidos a esquemas TARV simplificados.....	56

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação esquemática da estrutura do HIV-1.....	20
Figura 2	Ciclo de replicação do HIV-1.....	22
Figura 3	História natural da infecção pelo HIV.....	23
Figura 4	Esquemas Simplificados Recomendados.....	38
Quadro 1	Classes de antirretrovirais disponíveis para o tratamento de PVHA no Brasil.....	32
Fluxograma 1	Processo de seleção dos pacientes para o estudo, de acordo com os critérios de elegibilidade.....	50
Gráfico 1	Apresentação do Desfecho virológico dos pacientes submetidos aos esquemas terapêuticos antirretrovirais simplificados.....	52

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA.....	19
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
3.1	CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DA INFECÇÃO PELO HIV	20
3.2	POLÍTICA NACIONAL DE DST/AIDS NO BRASIL	21
3.3	CARACTERIZAÇÃO DO HIV	23
3.4	CLASSIFICAÇÃO FILOGENÉTICA DO HIV	24
3.5	SUBTIPOS DO HIV-1	25
3.6	CICLO DE VIDA DO VÍRUS	25
3.7	PATOGENIA E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA	27
3.8	VIAS DE TRANSMISSÃO.....	28
3.9	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	29
3.9.1	Diagnóstico Laboratorial	30
3.9.2	Situação Epidemiológica do HIV/AIDS no mundo e no Brasil.....	32
3.9.3	Histórico da Terapia Antirretroviral no Mundo e no Brasil	34
3.9.4	Esquemas Terapêuticos de Tratamento Antirretroviral disponíveis no Brasil ...	36
3.9.5	Crêterios Para Simplificação Terapêutica no Brasil	42
4	QUESTÃO NORTEADORA.....	44
5	OBJETIVOS.....	44
6	MÉTODO.....	45
6.1	DELINEAMENTO E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	45
6.2	CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO	45
6.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	46
6.4	VARIÁVEIS DO ESTUDO	46
6.4.1	Variável Dependente	46
6.4.2	Variáveis Independentes.....	47
6.5	COLETA DE DADOS.....	49
6.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
6.7	QUESTÕES ÉTICAS	51

7	RESULTADOS.....	52
7.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	52
7.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FARMACOLÓGICAS.....	55
8	DISCUSSÃO.....	60
9	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	66

1 INTRODUÇÃO

Desde o final do século XX, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) constitui um grave problema de saúde pública, devido aos agravos à saúde e número de mortes, além do forte impacto na economia dos países em todo o mundo (VILLARINHO et al,2013).

Segundo dados da *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS, 2022a), estima-se que 38,4 milhões [33,9 milhões – 43,8 milhões] de pessoas no mundo vivem com HIV e 28,7 milhões de pessoas tem acesso à terapia antirretroviral.

Aproximadamente, 2,2 milhões [1,5 milhões – 2,8 milhões] de pessoas vivem com HIV na América Latina, das quais 60% estão recebendo tratamento antirretroviral (UNAIDS, 2022a).

De acordo com o Ministério da Saúde, estima-se que a prevalência de pessoas vivendo com HIV no Brasil é de aproximadamente 960 mil, e destas, cerca de 727 mil tem acesso a TARV (BRASIL, 2022a).

Apesar da prevalência significativa do HIV/AIDS, o perfil de mortalidade das PVHIV vem sendo alterado na era da terapia antirretroviral (TARV). Contudo, o tratamento antirretroviral e a adesão à terapia tem sido a intervenção mais efetiva desde a sua descoberta na década de 90, que influenciaram na assistência e numa importante melhoria da extensão da expectativa de vida alterando drasticamente o prognóstico das pessoas vivendo com HIV. No entanto, a cura do HIV permanece indefinida e o tratamento ao longo da vida é necessário. Outrossim, a terapia antirretroviral contemporânea gerou uma diminuição significativa na morbidade e mortalidade da infecção pelo HIV uma vez desenvolvidos esquemas de tratamento antirretrovirais combinados, eficazes, com baixa toxicidade e com excelente resposta na supressão da replicação viral contribuindo para uma maior durabilidade dos regimes antirretrovirais (PAULA, et al., 2020; RIBERA, 2018; MAY et al., 2014; SOUSA e PINTO JÚNIOR, 2016; CASTELO FILHO E POTT-JUNIOR, 2016).

Entretanto, por duas décadas, as combinações triplas de antirretrovirais foram o tratamento padrão para a infecção pelo HIV, sobretudo, esquemas combinados utilizando dois inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo associados à outra classe de antirretrovirais que podem ser: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ITRNN ou inibidor de protease – IP com reforço de ritonavir ou ainda inibidor de integrase –INI (SORRIANO, 2017 e BACK, 2017).

Os desafios dessa terapia ao longo da vida incluem efeitos colaterais de longo prazo, altos custos e adesão reduzida ao medicamento (BACK, 2017).

Por isso, evidências crescentes na prática clínica do mundo real mostram tentativas de reduzir à exposição a longo prazo, toxicidades e custos, explorando-se novas estratégias e mudança de paradigma de tripla para dupla terapia, considerando-as perspectivas encorajadoras no uso de terapia simplificada com um impacto significativo na manutenção da supressão viral, efetividade e segurança a longo prazo dos antirretrovirais de última geração. A possibilidade de alcançar, com apenas dois medicamentos, a mesma potência antiviral e barreira genética previamente alcançada com três ou quatro medicamentos é, na verdade, o elemento crítico que levou a considerar a dupla terapia como clinicamente e virologicamente viáveis (SORRIANO, et al, 2017, CENTO et al, 2020 e BACK, 2017).

Neste contexto, os esquemas terapêuticos simplificados têm sido investigados como um meio de melhorar a qualidade de vida de pacientes com HIV-1, reduzindo reações adversas a medicamentos, economizando custos e melhorando a conformidade com a terapia antirretroviral altamente ativa (PULIDO et al., 2017; VAN WYK et al., 2020 e LLIBRE et al, 2018).

Em Setembro de 2021 foi aprovada a Nota Informativa Nº 22/2021, que dispõe das recomendações para a utilização dos esquemas terapêuticos antirretrovirais simplificados, para as pessoas vivendo com HIV no Brasil, os quais contemplam os seguintes critérios :

- Pacientes com adesão regular à TARV;
- Carga Viral (CV) indetectável nos dois últimos exames, sendo a última CV realizada há menos de 6 meses;
- Não estar coinfetado com Hepatite B ou tuberculose;
- Pacientes com estabilidade clínica (sem infecções oportunistas) e com Clearance de Creatinina que não implique em redução da dose de lamivudina (ClCr > 49ml/min);
- Ter uma idade maior ou igual á 18 anos;
- Não estar gestante;
- Nos casos de falha prévia: que não tenha sido a esquemas contendo INI (raltegravir ou dolutegravir), ausência de mutações para o darunavir em genotipagem atual ou prévia, garantir que mantenha ITRN plenamente ativo,

- Pacientes que apresentam múltiplas comorbidades ou que podem evoluir com alteração da função renal, osteopenia, osteoporose.

Além disso, aqueles que apresentam intolerância ou evento adverso relacionado à outros ARV, podem também se beneficiar da simplificação (BRASIL, 2021).

Assim, dada a introdução e disponibilização da dupla terapia pelo Ministério da Saúde, torna-se importante e necessário avaliar os desfechos virológicos dos esquemas terapêuticos antirretrovirais simplificados, bem como, o histórico de falha virológica prévia de modo a contribuir com uma compreensão mais profunda da situação local, para que se possam formular estratégias e implementar programas de prevenção, promoção e controle do HIV/AIDS mais direcionados a população.

2 JUSTIFICATIVA

Avanços na terapia do HIV tem impulsionado a criação de diferentes combinações terapêuticas de modo a suprimir os níveis plasmáticos de HIV-RNA e atingir a efetividade terapêutica melhorando a morbimortalidade das PVHIV.

O interesse pelo tema de dupla terapia vem pelo fato, dos estudos randomizados que são referências na prática clínica de mundo real, terem demonstrado manutenção da supressão virológica e não inferioridade, porém, a maior parte deles não incluíram nos estudos pacientes com histórico de falha terapêutica prévia.

A aprovação relativamente recente dos esquemas de dupla terapia antirretroviral no Brasil constitui um interesse para os pesquisadores produzirem evidências de dados de mundo real voltado à população local, pois, ainda são considerados escassos os estudos que avaliaram os desfechos virológicos e a influência da falha terapêutica prévia na efetividade da dupla terapia.

Este estudo, permite conhecer o contexto local da implementação dos esquemas terapêuticos simplificados e auxiliar na tomada de decisões baseadas em evidências, bem como, fortalece estratégias que contribuam para a melhoria da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DA INFECÇÃO PELO HIV

Os primeiros casos de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) ocorreram em 1981 nos Estados Unidos, em homossexuais do sexo masculino (FOCACCIA, 2005). Acredita-se que a doença tenha sido originada de uns retrovírus não patogênicos de primatas, conhecidos como macacos-verdes da África e o retrovírus denomina-se STLV III (*Simian T-lymphotropic virus type III*) pode ter sido transmitido através da mordida, ou de alimento mal-cozido (cérebro) do animal primata. Provavelmente a pandemia teve seu início na África (Zaire, Zâmbia, Ruanda, Uganda e Tanzânia) e tenha sido disseminado para os Estados Unidos, Haiti, e Europa, pois de 1960 até meados de 1970 muitos haitianos moravam em Zaire e imigraram para os Estados Unidos, Europa ou retornaram ao Haiti, com isto, pode-se deduzir que a infecção em humanos deveria existir bem antes de ser reconhecida (DE SOUSA, 2004).

Os primeiros casos foram detectados na África e nos Estados Unidos e a pandemia passou a adquirir importância no decurso do decênio de 1980 (FORATTINI, 1993). Em 1981 foi registrado nos Estados Unidos da América, os primeiros relatos de AIDS, relacionados a infecções oportunistas que acometeram pessoas jovens e homossexuais previamente saudáveis (CDC, 1981).

Em 1980, o Brasil passava por reforma no sistema de saúde e esgotamento do regime militar. No final da década de 1970, municípios de pequeno e médio porte governados por opositores ao regime militar, já estavam implantando medidas de atenção primária, visando à participação da população em decisões tomadas nos serviços de saúde (CORTES, 2002). Além disso, neste mesmo período, médicos sanitaristas e profissionais da saúde juntaram-se para formular novas Políticas Públicas de Saúde, visando à extensão da cobertura da assistência e sua transparência, movimento que foi denominado Reforma Sanitária, sendo um momento de grandes conquistas para o setor da saúde pública e redemocratização do país (LOYOLA, 2007). Esse período foi marcado pela restauração da saúde no Brasil e em 1982, foi confirmado no estado de São Paulo o primeiro caso de AIDS, síndrome recém descoberta nos Estados Unidos e em países Europeus. Além disso, também foi identificada a primeira transmissão do HIV por transfusão sanguínea e ocorre de modo pejorativo a adoção temporária do termo “Doença dos 5H”, que se referia a homossexuais, hemofílicos, haitianos,

heroinômanos (usuários de heroína) e *hookers* (termo inglês designado para profissionais do sexo), nesta fase, tanto a doença quanto os portadores da doença eram altamente estigmatizados (BRASIL, 2013; FIOCRUZ, 2017; BRASIL, 2018).

Pouco tempo após a divulgação dos primeiros registros oficiais confirmados de AIDS, a síndrome passou a ser um problema de saúde pública em nível mundial, igualando-se a uma pandemia, principalmente em regiões mais pobres do mundo (BAZIN et al., 2014).

Segundo o Ministério da Saúde, o ano de 1983 foi marcado pelo primeiro caso feminino, relatos de casos em profissionais de saúde e heterossexuais (BRASIL, 1999).

Já em 1996, através da IX Conferência Mundial de AIDS, realizada no Canadá, pesquisas divulgadas demonstraram a eficácia no tratamento contra a doença através do uso combinado de antirretrovirais (ARV). Entretanto, a elevada quantidade de comprimidos a serem ingeridos diariamente, dificultava a adesão dos pacientes, sobretudo devido a seus efeitos colaterais, bem como ao seu alto custo, restringindo o acesso apenas a países industrializados (MARQUES, 2002).

3.2 POLÍTICA NACIONAL DE DST/AIDS NO BRASIL

Política pública é definida como sendo um campo do conhecimento que busca, ao mesmo tempo, "colocar o governo em ação" e/ou analisar essa ação, quando necessária, propor mudanças no rumo ou curso dessas ações. Em outras palavras, o processo de formulação de política pública é aquele através do qual os governos traduzem seus propósitos em programas e ações, que produzirão resultados ou as mudanças desejadas no mundo real (Sousa, 2002). Uma política pública expressa o conjunto das diretrizes e referenciais ético-legais adotados pelo Estado para fazer frente a um problema e/ou a uma demanda da sociedade (BRASIL, 1999).

Os pilares da resposta brasileira à epidemia da AIDS foram construídos com base no ambiente político de redemocratização do país após o período autoritário. O principal delimitador desse processo foi a promulgação da Constituição Federal (CF) de 1988, que reestabeleceu ao povo brasileiro os direitos à cidadania e afirmou o direito à saúde como fundamental para o ser humano. Nesse período de intensas mudanças, as agendas políticas de luta da sociedade civil se ampliaram e os movimentos sociais evidenciaram as contradições

econômicas e sociais presentes na sociedade brasileira, que determinavam iniquidades e exclusão social (DE SOUSA, 2004).

A consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Lei nº 8.080/90, e o seu controle por parte da sociedade, definido pela Lei nº 8.142/90, foram fundamentais para a consolidação da luta contra AIDS. Essa luta no Brasil criou bases para um novo tipo de relação entre o Estado e a sociedade, já que desde o início do estabelecimento das ações governamentais para o enfrentamento da epidemia esta relação esteve presente. As primeiras iniciativas governamentais que se propuseram a enfrentar a epidemia da AIDS nasceram como resposta à pressão social de ativistas de São Paulo (BRASIL, 1999).

As políticas públicas brasileiras para a provisão de assistência à saúde de pacientes infectados pelo HIV têm tido reconhecimento em âmbito mundial, pois, a oferta brasileira de forma universal e gratuita dos ARV é caracterizada como um grande desafio, que foi garantida por lei, após muita pressão de movimentos sociais considerados fundamentais para esse marco sociopolítico, sendo o primeiro país a implementar uma eficaz política voltada a pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) (GOMES, SILVA e OLIVEIRA, 2011).

Neste contexto, os objetivos fundamentais que norteiam a política nacional de DST/AIDS são: redução da incidência de infecção pelo HIV/AIDS e por outras DST, ampliação do acesso ao diagnóstico, ao tratamento e à assistência, melhorando sua qualidade no que se refere ao HIV/AIDS; e o fortalecimento das instituições públicas e privadas responsáveis pelo controle das DST e da AIDS (BRASIL, 1999).

Esses objetivos norteiam as diretrizes e estratégias dos três componentes que constituem o Programa Nacional de DST/AIDS, que, por sua vez, servem de base para as ações de prevenção, de assistência, de garantia dos direitos humanos, de comunicação social e de desenvolvimento institucional que estejam no contexto da tomada de decisões de políticas públicas e que estabeleçam modelos de intervenção que permitam considerar os diversos grupos populacionais, considerados seus aspectos culturais e sociais (BRASIL, 1999).

Compreendendo esse universo, o Programa Nacional de DST/AIDS integra três componentes que se articulam entre si para que assim possam responder a esses objetivos e à epidemia do HIV/AIDS no país:

Componente 1 - Promoção, Proteção e Prevenção;

Componente 2 - Diagnóstico e Assistência; e

Componente 3 - Desenvolvimento Institucional e Gestão.

As ações da política são salvaguardadas pelos princípios do SUS com ênfase na integralidade, na universalidade, equidade, descentralização e o controle social, compreendendo-se, um sistema integrado que interage para um fim comum, o qual seja, a promoção da saúde da população. Dessa forma, a política do Programa Nacional de DST/AIDS é formulada e executada de acordo com essa concepção, expressando-se nas três esferas autônomas de governo: federal, estadual e municipal (BRASIL, 1999).

Com a distribuição gratuita de medicamentos ARV, garantida pela lei nº 9.313/96, que dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS, aumentaram as possibilidades de maior sobrevivência e qualidade de vida, às PVHA, desde então, buscou-se a definição de critérios para início do tratamento com base nas estimativas de riscos de infecções oportunistas e a evolução para AIDS (COUTINHO et al., 2018).

3.3 CARACTERIZAÇÃO DO HIV

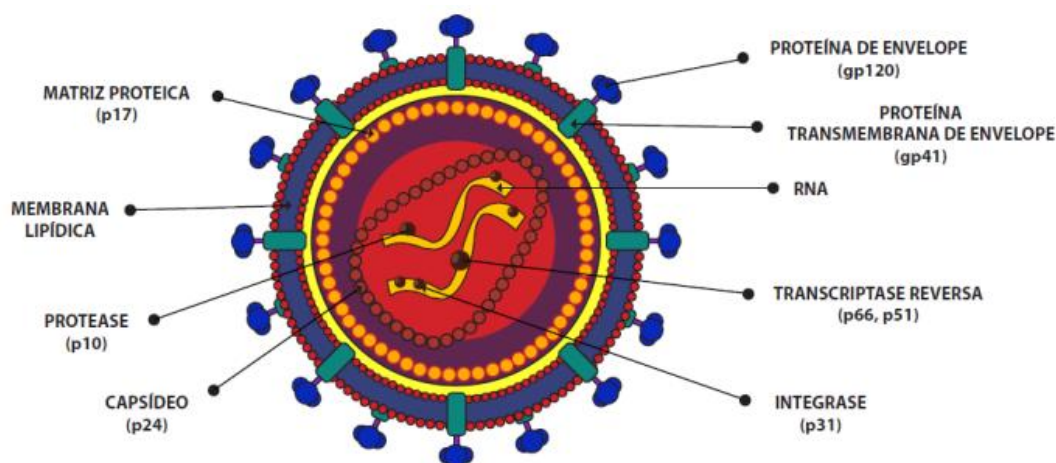
O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é classificado de acordo com o Comitê Internacional sobre Taxonomia de Vírus (ICTV), como pertencente à ordem *Ortervirales*, família *Retroviridae*, Subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Lentivirus*, que apresenta em seu núcleo duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica ou nucleocapsídeo, um capsídeo e um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica (ICTV, 2022).

Este lentivírus possui forma esférica, cerca de 80 a 100 nm de diâmetro, duas fitas idênticas de RNA, enzima transcriptase reversa e envelope, que apresenta em sua superfície uma membrana lipídica originária da membrana externa da célula do hospedeiro, além de duas glicoproteínas (gp41 e gp120) (FOCCACCIA e VERONESI, 2015; TORTORA, FUNKE e CASE 2017; TRABULSI e ALTERTHUM, 2015).

Os retrovírus, a partir da enzima transcriptase reversa codificada pelo gene *pol*, são capazes de copiar o seu genoma de RNA em uma dupla fita de DNA e de se integrarem ao genoma da célula hospedeira, permitindo assim, que o DNA do provírus atue como molde para o RNA viral. Esta enzima, por sua vez, também é responsável pela alta variabilidade genética do HIV (FOCACCIA e VERONESI, 2015; GOERING, 2014; BROOKS et al., 2014).

Os retrovírus humanos são classificados em três subgrupos: oncovírus (HTLV – I/II), lentivírus (HIV – 1 e 2) e o spumavírus. O HIV apresenta um genoma de RNA contido dentro de um capsídeo e um envelope lipídico (CHINEN e SHEARER, 2002). Os principais componentes virais com utilidade diagnóstica incluem as proteínas do envelope viral (gp160, gp120 e gp41), as proteínas codificadas pelo gene gag (p55, p24 e p17) e as proteínas codificadas pelo gene pol (p66, p51, p31) (CLSI, 2011).

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do HIV-1.



Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV; 2016.

3.4 CLASSIFICAÇÃO FILOGENÉTICA DO HIV

A classificação do HIV é feita por meio da análise filogenética de sequências nucleotídicas dos vírus e de forma hierárquica consiste em tipos, grupos, subtipos, sub-subtipos. O HIV é classificado em duas espécies diferentes: HIV-1 e o HIV-2, mais distantes filogeneticamente (GERETTI, 2006). Devido a sua grande diversidade, o HIV-1 é classificado em quatro grupos filogeneticamente distintos: grupo M^G, grupo N^G, grupo O^G (o mais divergente dentre os grupos) e grupo P^G. A maioria das infecções ocorre em HIV-1 do grupo M que é o mais disperso epidemiologicamente e que possui grande diversidade genética sendo subclassificado em subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K). Os subtipos A e F são ainda subclassificados em sub-subtipos A1, A2, A3, A4 e F1, F2, respectivamente (VALLARI et al., 2011).

3.5 SUBTIPOS DO HIV-1

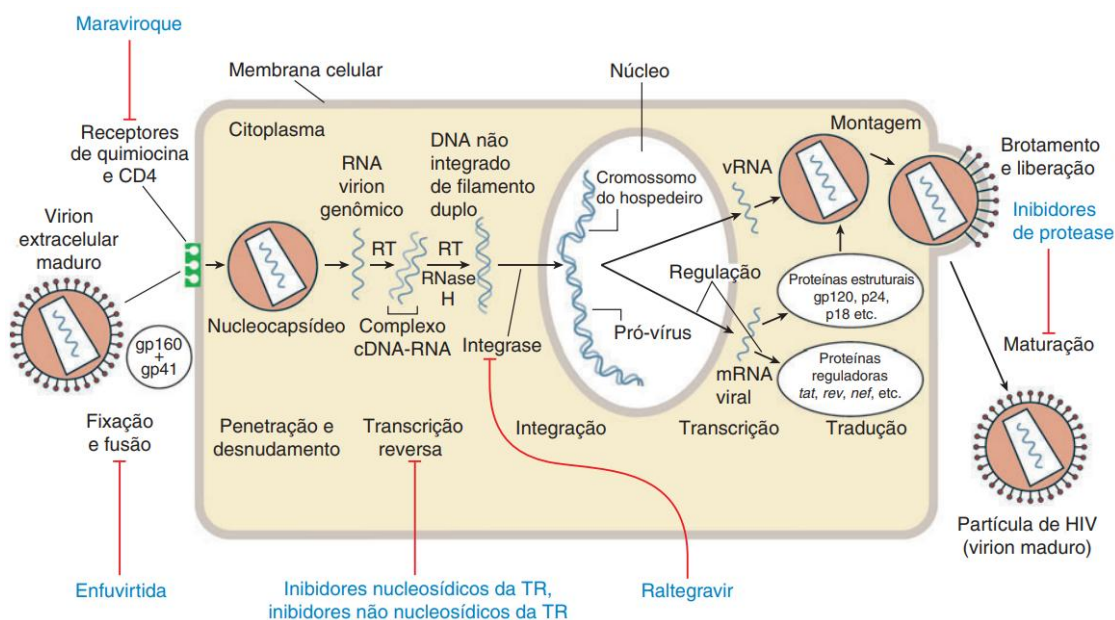
A epidemia de HIV/AIDS no Brasil é complexa quanto à distribuição e prevalência dos diferentes subtipos de HIV-1, se comparada aos outros países da América do Sul (HEMELAAR et al., 2006). O subtipo B do HIV-1 tem sido descrito como o mais prevalente no Brasil, seguido pelo F1 e URF B/F1 nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, enquanto na região Sul observa-se uma alta prevalência do subtipo C, com valores que variam de um estado a outro, e do CRF31_BC. Além desses, já foram relatados alguns casos de infecções pelos subtipos A, D, CRF02_AG e genomas mosaicos em potencial, envolvendo recombinação ou infecção dupla entre B/ F1, B/C e F1/D e pelo menos cinco CRF-BF1 (28, 29, 39, 40 e 46) e o CRF31-BC (BRASIL, 2016). Além da diversidade inter-subtipo, diferenças genéticas e antigênicas também foram descritas entre linhagens do subtipo B circulantes no Brasil, com a identificação de uma variante denominada B''. Esta difere do subtipo B clássico pela presença do motivo GWGR no topo da alça V3 da gp120 do envelope, no lugar do GPGR. Em algumas áreas do Brasil, a variante B'' mostrou-se altamente prevalente, correspondendo a 57% dos subtipos B detectados em Ribeirão Preto (SP) e 37% dos detectados no Rio de Janeiro (RJ) (BRASIL, 2016).

3.6 CICLO DE VIDA DO VÍRUS

O tropismo do HIV é controlado pela proteína do envelope gp160 (env) (Figura 2). O principal alvo de ligação da env é o receptor de CD4 presente nos linfócitos e nos macrófagos, embora a entrada do HIV na célula também exija a sua ligação a um correceptor, geralmente o receptor de quimiocina CCR5 ou CXCR4 (GREENE e PERTERLIN, 2002). O CCR5 é encontrado em células da linhagem dos macrófagos. A maioria dos indivíduos infectados abriga predominantemente o vírus com tropismo CCR5; o HIV com esse tropismo é responsável por quase todas as infecções adquiridas naturalmente. Uma mudança na utilização do CCR5 para o CXCR4 está associada ao progresso da doença, e a afinidade do HIV-1 pelo CXCR4 permite a infecção da linhagem dos linfócitos T (BERGER et al., 1999). A mudança fenotípica do CCR5 para o CXCR4 anuncia a perda acelerada das células T auxiliares CD4+ e o risco aumentado de imunossupressão. Ainda não se sabe se a mudança de correceptor representa uma causa ou uma consequência de progresso da doença, mas é possível desenvolver AIDS clínica sem essa mudança. O domínio gp41 da env controla a

fusão da dupla camada lipídica do vírus com a da célula hospedeira. Após a fusão, o RNA viral completo penetra no citoplasma, onde sofre replicação, produzindo um duplex RNA-DNA de vida curta; o RNA original é degradado pela RNase H para permitir a produção de uma cópia de DNA do vírus de filamento duplo e comprimento total como a transcriptase reversa do HIV está sujeita a erro e carece de uma função de revisão, as mutações são muito frequentes, e estima-se que ocorrem em cerca de três bases em cada replicação completa (9.300 pares de bases) (COFFIN, 1995). O DNA viral é transportado até o núcleo, onde é integrado em um cromossomo do hospedeiro pela integrase viral, em uma localização randômica ou quase randômica (GREENE e PETERLIN, 2002). Após a sua integração, o vírus pode permanecer em um estado quiescente, sem produção de RNA ou proteína, porém sofrendo replicação com a divisão da célula. Quando uma célula infectada pelo vírus é ativada, ocorre produção de RNA e proteínas virais. As proteínas estruturais organizam-se em torno do RNA genômico 1625 completo, formando um nucleocapsídeo (Figura 2). As proteínas do envelope e outras proteínas estruturais organizam-se na superfície da célula, concentradas em balsas lipídicas ricas em colesterol. Os cernes de nucleocapsídeo deslocam-se até esses locais e sofrem brotamento através da membrana celular, criando novas partículas de HIV com envelope, que contém dois genomas de RNA de filamento simples. A transcriptase reversa é incorporada nessas partículas virais, de modo que a replicação pode começar imediatamente após a entrada do vírus em uma nova célula (GREENE e PETERLIN, 2002).

Figura 2 - Ciclo de replicação do HIV-1



Legenda: Mostrando os locais de ação dos agentes antirretrovirais disponíveis. Os agentes antirretrovirais disponíveis estão indicados em azul. TR, transcriptase reversa; cDNA, DNA complementar; mRNA, RNA mensageiro; RNase H, ribonuclease H; gp120 + gp41, domínios extracelular e intracelular, respectivamente, da glicoproteína do envelope. (GOODMAN e GILMAN, 2012).

3.7 PATOGENIA E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

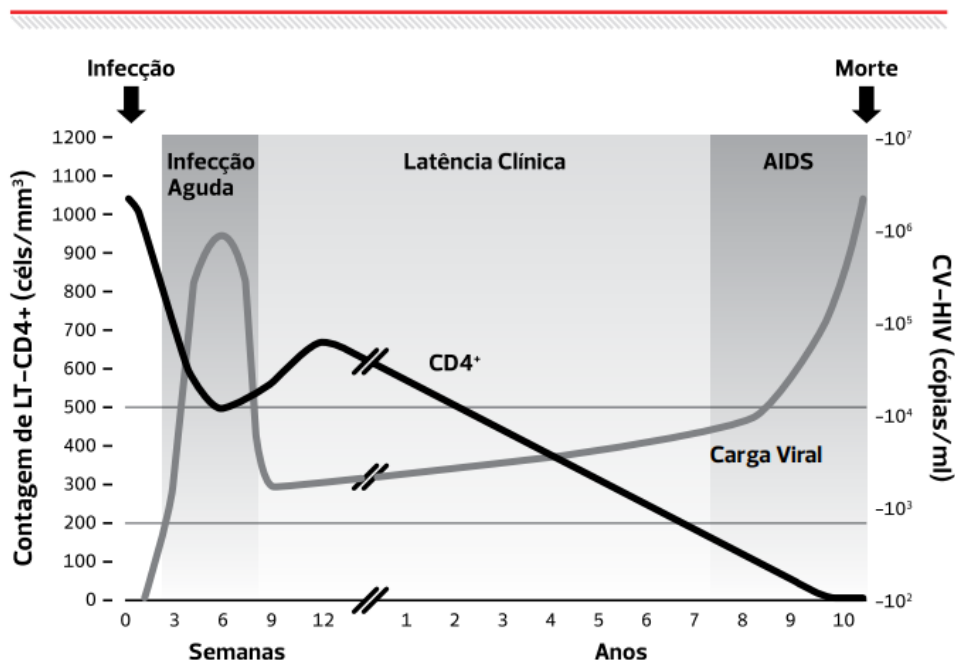
Nas primeiras horas após a infecção, o vírus e células infectadas atravessam a barreira da mucosa e se estabelecem no local da infecção onde continuam a infectar outras células (BRASIL, 2018). As células que apresentam em sua superfície a glicoproteína CD4 são consideradas de eleição para a infecção pelo HIV-1, ocorrendo principalmente nos Linfócitos T CD4+. Desta forma, a primeira fase da replicação viral inicia-se pela adsorção da glicoproteína 120, presente no vírus, ao domínio aminoterminal da glicoproteína de superfície celular CD4, levando a uma mudança conformacional na gp120, que irá interagir com uma molécula receptora de quimiocinas, que funciona como co-receptor para o vírus (TRABULSI e ALTERTHUM, 2015). Após a entrada do HIV, ocorre a perda do capsídeo e liberação do RNA viral no citoplasma da célula hospedeira, o qual é transcrito em DNA pela ação da enzima transcriptase reversa. A molécula de DNA viral é transportada ao núcleo e integra-se ao DNA cromossômico da célula alvo, controlando a produção de proteínas de ainda permanecer como um provírus, escondido no cromossomo da célula hospedeira, não produzindo novos HIV. (TRABULSI e ALTERTHUM, 2015; TORTORA, FUNKE e CASE, 2017).

O período de incubação da AIDS corresponde ao tempo entre a infecção pelo HIV e o aparecimento dos sintomas na fase de infecção aguda pelo HIV que pode variar de 5 a 30 dias, quando o vírus está sendo replicado intensivamente nos tecidos linfóides. Durante essa fase, têm-se CV-HIV elevada e níveis decrescentes de linfócitos, em especial os LT-CD4+, uma vez que estes são recrutados para a reprodução viral. O indivíduo, nesse período, torna-se altamente infectante, de acordo com a figura 2 descrita abaixo (BRASIL, 2018). A fase assintomática é chamada de período de latência, que corresponde ao momento após a fase aguda até o desenvolvimento da imunodeficiência que varia de 5 a 10 anos (Figura 2) (BRASIL, 2010).

Por fim, a contagem de linfócitos T CD4+ do hospedeiro começa a sofrer um declínio constante, acompanhado de elevação nas concentrações plasmáticas de RNA do HIV. Quando a contagem periférica de células CD4 cai abaixo de 200 células/mm³, existe um risco cada vez maior de doenças oportunistas e, finalmente, de morte. Porém, essa história natural da

infecção pelo HIV foi se alterando com a terapia antirretroviral (TARV) que resulta no aumento da sobrevivência dos indivíduos com a reconstrução das funções do sistema imune e a redução de doenças oportunistas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (BRASIL, 2010).

Figura 3 – História natural da infecção pelo HIV



Fonte: Adaptado de HIV Book 2015/2016.

Notas:

1. A infecção aguda ocorre nas primeiras semanas após o contágio pelo HIV. A viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo é altamente infectante (linha cinza). Inicialmente, ocorre queda importante da contagem de LTCD4+, com elevação em algumas semanas (após certo controle imunológico do indivíduo sobre o vírus), mas não há retorno aos níveis iniciais (linha preta).
2. Na fase de latência clínica, o exame físico costuma ser normal, enquanto a contagem de LT-CD4+ permanece acima de 350 células/mm³, com infecções semelhantes às da população imunocompetente. O aparecimento de IO e neoplasias é definidor de aids. Se a TARV não for instituída, inevitavelmente o indivíduo evolui para a morte.

Fonte: BRASIL, 2018.

3.8 VIAS DE TRANSMISSÃO

As principais vias de transmissão do HIV são:

- a) Sexual (o pré-requisito para a transmissão sexual é a troca direta de secreções/fluidos corporais infecciosos);
- b) Sanguínea (em receptores de sangue ou hemoderivados e em usuários de drogas injetáveis, ou UDI); e
- c) Vertical (da mãe para o filho, nos períodos intraparto e perinatal, ou durante o aleitamento materno).

Além dessas formas, mais frequentes, também pode ocorrer a transmissão ocupacional, ocasionada por acidente de trabalho, em profissionais da área da saúde que sofrem ferimentos com instrumentos perfuro cortantes contaminados com sangue de pacientes infectados pelo HIV (HOFFMANN et al, 2015-2016).

3.9 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A infecção pelo HIV cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença (BRASIL, 2018). Pode-se apresentar clinicamente como o início abrupto de uma doença febril semelhante à mononucleose aguda, abrange os primeiros 3 a 6 meses após a infecção e se apresenta sintomaticamente em 23% à 92% dos indivíduos recém-infectados (NIU et al., 1993 e RIDZON et al., 1997).

Estima-se que 10 a 60 por cento dos indivíduos com infecção precoce pelo HIV não apresentam sintomas, embora a proporção exata seja difícil de estimar, uma vez que os pacientes geralmente chamam a atenção por causa dos sintomas e, portanto, as infecções assintomáticas muitas vezes permanecem não detectadas (ROBB et al., 2016). Contudo, quase todos os indivíduos infectados apresentam pelo menos um sintoma ou sinal relatado durante as primeiras quatro semanas de infecção, mas estes são principalmente de curta duração, inespecíficos e improváveis de ter trazido o indivíduo à atenção clínica fora de um ambiente de estudo (ROBB et al., 2016). Em pacientes que têm infecção sintomática aguda, o tempo habitual desde a exposição ao HIV até o desenvolvimento dos sintomas é de duas a quatro semanas, embora períodos de incubação de até dez meses tenham sido observados (RIDZON et al.; 1997).

Um conjunto de manifestações clínicas, denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA) podem ser observadas na fase sintomática aguda. Os principais achados clínicos de SRA incluem: febre alta na faixa de 38 à 40°C está presente na grande maioria dos pacientes com SRA, linfadenopatia envolvendo principalmente os gânglios axilar, cervical e occipital também é comum. A adenopatia geralmente se desenvolve durante a segunda semana da doença, dor de garganta, erupção cutânea, mialgia/artralgia, diarreia, perda de peso, cefaleia, exantema (BRASIL, 2018, ROBB et al., 2016; KARED et al., 2008 e CROWELL et al., 2018). A SRA pode cursar com sudorese e linfadenomegalia, comprometendo principalmente as cadeias cervicais anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar. Podem ocorrer, ainda, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão. No entanto,

nenhum desses achados é específico para a infecção aguda pelo HIV, mas certas características, especialmente a duração prolongada dos sintomas e a presença de úlceras mucocutâneas, são sugestivas do diagnóstico. A ulceração mucocutânea dolorosa é uma das manifestações mais distintas da infecção aguda pelo HIV. Úlceras rasas, nitidamente demarcadas, com bases brancas cercadas por uma fina área de eritema podem ser encontradas na mucosa oral, ânus, pênis ou esôfago (BRASIL, 2018).

Além desses sintomas mais comuns, sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais podem estar presentes. Entretanto, o comprometimento do fígado e do pâncreas é raro na SRA. Cefaleia e dor ocular são as manifestações neurológicas mais comuns, mas pode ocorrer raramente quadro de meningite asséptica, neurite periférica sensitiva ou motora, paralisia do nervo facial ou síndrome de Guillan-Barré (BRASIL, 2018).

A SRA é autolimitada e a maior parte dos sinais e sintomas desaparece em três a quatro semanas. Linfadenopatia, letargia e astenia podem persistir por vários meses. A presença de manifestações clínicas mais intensas e prolongadas (por período superior a 14 dias) pode estar associada à progressão mais rápida da doença (BRASIL, 2018).

3.9.1 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico da infecção aguda pelo HIV pode ser realizado mediante a detecção da CV-HIV. Na infecção precoce pelo HIV, que é um período de rápida replicação viral e infecção de células T CD4, o nível de RNA viral é tipicamente muito alto (por exemplo, >100.000 cópias / ml) e a contagem de células CD4 pode cair transitoriamente, inicialmente, há uma queda na contagem total de glóbulos brancos (ROBB et al., 2016 e COOPER et al., 1988). A contagem de células CD4 cai em relação ao aumento da carga viral e a contagem de células CD8 aumenta. Após o pico de viremia, as contagens de células CD4 se recuperam e as contagens de células CD8 diminuem, mas geralmente não retornam aos níveis basais. Os níveis de células CD8 permanecem mais altos do que os níveis de células CD4, resultando em uma inversão persistente da proporção normal de CD4: CD8 para menos de 1 linfócitos atípicos podem ser observados durante esta última fase (COOPER et al., 1988)

Os testes de detecção do HIV são realizados tanto para fins de diagnóstico dos pacientes quanto para triagem sorológica de hemoderivados e para realização de estudos de vigilância

epidemiológica. No Brasil, o fluxograma para o diagnóstico de pacientes é estabelecido no “Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV”, revisado semestralmente pela equipe técnica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016).

O diagnóstico pode ser realizado por meio da identificação de anticorpos, detecção direta de antígenos virais (proteína viral p24) ou do material genético do HIV (RNA e DNA pró-viral) nos fluidos corporais ou no sangue dos indivíduos, conforme o teste utilizado. Os anticorpos anti-HIV identificados são produzidos pela resposta imune primária (DE OLIVEIRA COSTA, 2019) - imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), e pela resposta imune humoral - contra as glicoproteínas gp120 e gp41 e a proteínas virais p24 e p31. A possibilidade de diagnóstico se inicia, aproximadamente, dez dias após a exposição, quando é detectado no sangue o RNA viral por meio de testes moleculares. A partir do 17º dia, a pesquisa direta pelo antígeno p24 é reagente, mas a detecção de anticorpos é variável segundo o teste laboratorial utilizado. Entre o 22º e 101º dias é possível detectar anticorpos IgM e outros anticorpos anti-HIV, porém, apenas após o 102º dias é possível obter um padrão completo no teste *western blot*, com bandas específicas do HIV-1 que permitam confirmar o diagnóstico. Este teste é considerado reagente se duas entre as três bandas testadas (p24, gp41 ou gp120/160) forem positivas (DE OLIVEIRA COSTA, 2019).

Uma das estratégias para o controle da epidemia de AIDS se baseia em aumentar não só o diagnóstico, como também a proporção de indivíduos com diagnóstico precoce da infecção (BRASIL, 2016).

No Brasil, estima-se que 13% das pessoas infectadas não tenham sido diagnosticadas e que cerca de 95% dos diagnósticos são feitos na fase crônica da infecção. Isto significa que, além de progredirem lentamente em direção à AIDS, estes indivíduos são potenciais transmissores do vírus. Medidas para ampliar o acesso ao diagnóstico incluíram o aumento do número de locais para testagem, contemplando as unidades básicas de saúde, aumento na oferta de testes e instituição de programas de testagem em áreas de vulnerabilidade social. O diagnóstico por meio de testes rápidos contribuiu para ampliar este acesso, uma vez que não dependem de infraestrutura laboratorial para serem realizados. Estes testes são também menos invasivos e produzem resultados em menos de 30 minutos, o que permite iniciar prontamente o tratamento dos indivíduos. De fato, como reflexo destas iniciativas o número de pessoas cujo primeiro exame de LT-CD4+ realizado na rede pública estava abaixo de 200 células/mm³ - o que evidencia um diagnóstico tardio - diminuiu de 33,0 para 25,4% de 2009 para 2016 (BRASIL, 2016).

Atualmente, os testes moleculares são os mais eficazes para a confirmação diagnóstica, por permitirem o diagnóstico de infecções agudas e/ou recentes e apresentarem melhor custo-efetividade (CDC, 2014; ROSENBERG et al., 2015).

3.9.2 Situação Epidemiológica do HIV/AIDS no mundo e no Brasil

Desde o seu reconhecimento em 1981, a pandemia atingiu todos os países e quase todas as populações em todo o mundo. Estima-se que 38,4 milhões [33,9 milhões – 43,8 milhões] de pessoas no mundo viviam com HIV em 2021. Dessas, 1,5 milhão [1,1 milhão – 2 milhões] de pessoas se tornaram recém-infectadas por HIV em 2021 (UNAIDS, 2022a). A nível global o HIV/AIDS tem sido considerado uma das 10 principais causas de morte desde a década de 2010, principalmente na região da África Subsaariana, onde foi a principal causa de mortalidade (GDB, 2017). Porém, em 2021, 650 mil [510 mil – 860 mil] pessoas morreram por doenças relacionadas à AIDS. Entretanto, devido ao aumento acentuado no acesso à terapia antirretroviral, aproximadamente 28,7 milhões de pessoas estavam em tratamento antirretroviral. Contudo, a mortalidade relacionada à AIDS diminuiu em 45% desde 2010.

Desde o início da epidemia uma proporção significativa correspondente a 84,2 milhões [64 milhões – 113 milhões] de pessoas foram infectadas por HIV, destes, 40,1 milhões [33,6 milhões – 48,6 milhões] morreram por doenças relacionadas à AIDS (UNAIDS, 2022a).

A prevalência geral do HIV globalmente parece ter se estabilizado (em 0,7%), mas continua a aumentar em alguns países, provavelmente devido ao aumento da sobrevivência das pessoas infectadas por causa do tratamento antirretroviral. No entanto, a incidência de novas infecções pelo HIV em 2021 representa um declínio de 54% em relação a 2001, quando houve 3,4 milhões de novas infecções. Quase 60% da população mundial que tem HIV está na África Subsaariana. Os países da África Subsaariana e do Caribe têm as maiores taxas nacionais de prevalência de HIV em adultos (UNAIDS, 2022b).

Segundo estimativas da UNAIDS (2022a), na América Latina 2,2 milhões [1,5 milhões – 2,8 milhões] de pessoas vivem com HIV. Em 2021, o número de novas infecções por HIV foi de 110 mil. As novas infecções por HIV aumentaram 21% em comparação com as de 2010. No entanto, as mortes relacionadas à AIDS diminuíram em 8% desde 2010, e 60% das pessoas com HIV estão recebendo TARV (UNAIDS, 2022a).

No Brasil, a infecção pelo HIV e AIDS fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doença (Portaria nº 420, de 2 de Março de 2022), sendo que a AIDS é de notificação compulsória desde 1986. Os dados sobre ela são registrados por diferentes sistemas de informações, sendo o mais importante o banco de dados de vigilância proveniente do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Outros sistemas envolvidos na vigilância da AIDS incluem o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/T CD8+ e Carga Viral (SISCEL), o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (SOUSA e PINTO JÚNIOR, 2016).

A estimativa de 2021 do Ministério da Saúde mostra que 960 mil pessoas estão vivendo com HIV no Brasil. No mesmo ano, foram detectados 40,8 mil casos de HIV e 35,2 mil casos de AIDS. Cerca de 730 mil pessoas estão em tratamento antirretroviral (BRASIL, 2022a).

De 2007 até Junho de 2022, foram notificados no Sinan 434.803 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 183.901 (42,3%) na região Sudeste, 89.988 (20,7%) na região Nordeste, 84.242 (19,4%) na região Sul, 42.957 (9,9%) na região Norte e 33.715 (7,7%) na região Centro-Oeste. Em 2021, foram notificados 40.880 casos de infecção pelo HIV, sendo 5.494 (13,4%) casos na região Norte, 10.896 (26,7%) no Nordeste, 13.926 (34,1%) no Sudeste, 6.899 (16,9%) no Sul e 3.665 (8,9%) no Centro-Oeste (BRASIL, 2022b).

A maior concentração de casos de AIDS está entre os jovens, de 25 a 39 anos, de ambos os sexos, com 492,8 mil registros. Os casos nessa faixa etária correspondem a 51,7% dos casos do sexo masculino e 47,4% dos casos do sexo feminino (BRASIL, 2022b).

De acordo com o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2022b), no Brasil, de 1980 a Junho de 2022, foram detectados 1.088.536 casos de AIDS.

A taxa de detecção apresentou um decréscimo de 26,5%, passando de 22,5 casos/100 mil habitantes em 2011 para 16,5 casos/100 mil habitantes em 2021. No mesmo período, nota-se que essa redução foi mais expressiva no sexo feminino (43,6%) em relação ao masculino (16,2%). Em 2021, foram registrados 35.246 casos de AIDS e a razão de sexos, expressa pela relação entre o número de casos de AIDS em homens e mulheres, foi de 25 homens para cada dez mulheres. Em relação ao HIV, de 2007 até Junho de 2022, foram notificados no Sinan 434.803 casos, sendo diagnosticados 40.880 novos casos em 2021 (2022b).

No que se refere às faixas etárias, observou-se, no período analisado, que 102.869 (23,7%) casos são de jovens entre 15 e 24 anos, representando 25,2% e 19,9% dos casos no

sexo masculino e feminino, respectivamente. Os dados mostram a importância de políticas públicas direcionadas a essa população de forma contínua (2022b).

Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2022b), no estado da Bahia, foram notificados no Sinan 20.274 novos casos da doença de 2007 a Junho de 2022, entretanto, em 2021, foram notificados 2424 casos de HIV e 1047 casos de AIDS em adultos, que representam taxas de detecção equivalentes a 16,2 e 7,0 por 100 mil habitantes, respectivamente. Em relação ao número de óbitos, no período de 2021 foram notificadas 685 mortes por AIDS, o que representa uma taxa de mortalidade equivalente a 4,6 por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022b).

3.9.3 Histórico da Terapia Antirretroviral no Mundo e no Brasil

Medicamentos antirretrovirais são produtos farmacêuticos, com a finalidade de uso no tratamento das infecções causadas por retrovírus, principalmente do vírus HIV (REIS, 2012). As características exclusivas dessa classe de fármacos consistem na administração ininterrupta desses agentes durante toda a vida do indivíduo, para controlar a replicação do vírus, bem como na possibilidade do rápido aparecimento de resistência permanente a esses fármacos, se não forem utilizados de modo apropriado (GOODMAN e GILMAN, 2012).

O desenvolvimento de medicamentos capazes de conter o HIV somente foi possível após a descoberta do ciclo replicativo do vírus, consistindo no manejo terapêutico da infecção principalmente no uso de inibidores específicos de alguma etapa deste ciclo (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Através do reconhecimento dos mecanismos pelos quais o vírus se multiplica foram identificadas macromoléculas do HIV susceptíveis à intervenção farmacológica, que apesar de não trazer a cura, é efetiva na redução da carga viral, reduzindo a depleção do sistema imunológico e controlando a progressão da AIDS (DE BRITO, 2008).

O primeiro agente antirretroviral efetivo foi a zidovudina, sintetizado por Horwitz, em 1964, como falso nucleosídeo, com atividade antineoplásica decepcionante. Em 1972, Osterag verificou que o fármaco inibia a replicação *in vitro* de um retrovírus murino tipo D (MCLEOD e HAMMER, 1992). Mitsuya e Broder, trabalhando em Bethesda em 1985, publicaram que esse fármaco exercia uma poderosa atividade anti-HIV *in vitro* (MITSUYA et al., 1985). Os estudos clínicos da zidovudina começaram naquele mesmo ano, e, em 1987, o fármaco foi aprovado e comercializado para o controle da infecção pelo HIV com base nos

resultados de um estudo clínico randomizado, após mostrar eficácia em inibir a enzima transcriptase reversa. As inovações na aprovação e na regulação dos fármacos facilitaram a disponibilidade de inúmeros agentes capazes de combater essa infecção. Em 1989, o FDA concordou em liberar agentes promissores para uso em pacientes com doença avançada por meio de um programa de acesso ampliado. A capacidade de determinar as concentrações plasmáticas de RNA do HIV, as contagens de células CD4 e a comprovação do valor prognóstico desses parâmetros substitutos permitiram reduzir o período de tempo requerido para o desenvolvimento de fármacos destinados a uso clínico. As combinações de fármacos mais promissoras foram identificadas pelos seus efeitos sobre esses parâmetros em estudos clínicos (MELLORS et al., 1996).

Depois do AZT, somaram-se esforços para a descoberta de outros medicamentos antirretrovirais, que no início da década de 1990, já eram divididos em duas classes: os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN), como, a AZT, Lamiduvina (3TC) e Tenofovir (TDF); e os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), como o Efavirenz (EFZ). Mas a grande transformação no tratamento da AIDS aconteceu em 1996, quando foi desenvolvida uma nova classe de medicamento chamada inibidores de protease (IP), como o Lopinavir (LPV) e Atazanavir (ATV). Com a combinação de medicamentos das três classes, o enfrentamento da doença passou a ter novas perspectivas, onde a nova terapia combinada de alta potência mostrou-se altamente eficiente na mudança da qualidade e sobrevida das pessoas infectadas com o vírus (SCHAURICH; COELHO; MOTTA, 2006; CECCATO et al., 2004).

No Brasil, em 1996 foi lançado o primeiro consenso em terapia antirretroviral para regulamentar a prescrição de medicamentos antirretrovirais (BRASIL, 2015). Este consenso culminou com a aprovação da Lei Federal 9.313. A lei garante, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a assistência e oferta de medicamentos antirretrovirais de forma gratuita e universal. Como a atenção integral aos pacientes é de responsabilidade das três esferas de governo (federal, estadual e municipal), em junho de 1998 foi instituído o Grupo de Trabalho para Implementação da Política Nacional de Medicamentos, composto por representantes do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (Conasems), que estabeleceu como responsabilidade federal a aquisição centralizada e a distribuição de todos os medicamentos antirretrovirais (ARV) necessários ao tratamento dos pacientes com AIDS. Caberia aos estados e aos municípios a responsabilidade de aquisição de medicamentos para tratamento das infecções oportunistas frequentes nesses pacientes. É nesse contexto, que são fortalecidos

serviços públicos voltados para o combate à doença, como os Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), os Serviços de Assistência Especializada (SAE) e as estratégias e campanhas de prevenção no âmbito da atenção primária (GALVÃO, 2002; BRASIL, 1999). Estes medicamentos são considerados componentes estratégicos do bloco de financiamento da Assistência Farmacêutica (CESAF) no país, com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, segundo a Portaria nr. 204 GM/MS 29 de Janeiro de 2007. Portanto, sua distribuição é realizada somente pela rede pública de saúde, não havendo comercialização no mercado privado e sua utilização é norteada por documentos chamados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, atualizadas regularmente pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018).

Em 2001, é implantada no Brasil a Rede Nacional de Laboratórios para Genotipagem, enquanto mundialmente ocorre a redução dos preços dos medicamentos antirretrovirais mediante pressão internacional. Sendo assim, o Brasil torna-se pioneiro na oferta de medicamentos antirretrovirais para o tratamento da HIV/AIDS (BRASIL, 2015).

3.9.4 Esquemas Terapêuticos de Tratamento Antirretroviral disponíveis no Brasil

O tratamento atual parte do princípio de que todos os aspectos da doença derivam dos efeitos tóxicos diretos do HIV sobre as células do hospedeiro, principalmente os linfócitos T CD4+. Todos os esquemas de tratamento associados a uma supressão a longo prazo da replicação do HIV (determinada pela redução dos níveis plasmáticos de RNA do HIV) e a repleção das células CD4 periféricas são clinicamente benéficas (GOODMAN e GILMAN, 2012). A terapia antirretroviral tem por objetivo a redução máxima e sustentada da carga viral plasmática, restauração das funções imunológicas, redução da transmissibilidade e redução de novas infecções pelo HIV (NACO, 2021).

O início imediato da TARV está recomendado para todas as PVHIV, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico (BRASIL, 2018).

A TARV deve ser iniciada quando a PVHIV estiver informada sobre seus benefícios e riscos, além de fortemente motivada e preparada para o tratamento, respeitando-se a autonomia do indivíduo. Deve-se enfatizar que a TARV, uma vez iniciada, não deverá ser interrompida. Em nenhuma situação deverá haver qualquer tipo de coerção para início da TARV (BRASIL, 2018).

Diante da facilidade mutagênica do vírus HIV, é importante que a TARV seja prescrita em combinações de medicamentos de classes diferentes para manter uma boa barreira genética frente as etapas do ciclo de replicação (VASCONCELOS, 2022). O padrão de tratamento consiste na administração simultânea de pelo menos três fármacos durante toda a duração do tratamento. Ou seja, a terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos associados à outra classe de antirretrovirais que podem ser inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos, inibidores de protease ou inibidores da Integrase. De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas, atualmente são disponibilizados 21 ARV no SUS disponíveis em 5 classes principais; no entanto, apenas uma pequena proporção desses agentes é recomendada para a terapia inicial. Neste contexto, o esquema inicial preferencial indicado no Brasil deve ser a associação de lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) e dolutegravir (DTG). Exceção a esse esquema deve ser observada para os casos de coinfeção TB-HIV, MVHIV com possibilidade de engravidar e gestantes. Situações especiais de intolerância ou contraindicação devem ter seus esquemas iniciais adequados (BRASIL, 2018).

Quadro 1 - Classes de antirretrovirais disponíveis para o tratamento de PVHA no Brasil

Classes Farmacológicas	Medicamentos	Apresentação	Mecanismo de ação
Inibidores da Transcriptase Reversa análogo de Nucleosídeos (ITRN)	Zidovudina (AZT)	Cáps. 100 mg Sol. injetável 10mg/ml Sol. oral 10mg/ml	Mimetizam precursores do material genético celular formando sequencias de DNA disfuncionais
	Abacavir (ABC)	Comp. 300 mg Sol. Oral 20mg/ml	
	Didanosina (ddI)	Cáps. 25 e 100 mg	
	Estavudina (d4T)	Cáps. 30 e 40 mg	
	Lamivudina (3TC)	Comp. 150 mg Sol. oral 10mg/ml	
	Tenofovir (TDF)	Comp. 300 mg	
Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz (EFZ)	Comp 200 e 600 mg Sol. oral 30mg/m	Se ligam à Transcriptase Reversa.
	Nevirapina (NVP)	Comp.200 mg	
	Etravirina (ETR)	Comp 100mg Comp 200mg	
	Emtricitabina	Cáps. 200 mg	
Inibidores da Protease (IP)	Fosamprenavir (FPV)	Cáps. 700 mg	Bloqueiam seletivamente a ação da protease viral, impedindo a maturação das poliproteínas virais.
	Atazanavir (ATV)	300mg	
	Darunavir (DRV)	Comp.600mg e 800mg Comp. 75 e 150mg	
	Indinavir (IDV)	Cáps. 400 mg	
	Lopinavir (LPV)		
	Nelfinavir (NFV)	Cáps. 250 mg	
	Ritonavir (RTV)	Cáps. 100 mg	
	Saquinavir (SQV)	Cáps. 200 mg	

	Tipranavir (TPV)	Cáp 250mg Sol. oral 100mg/m	
Inibidores de Fusão (IF)	Enfuvirtida (T20)	Pó Liófilo Injetável 90mg/ml	Inibem a fusão do vírus na célula do hospedeiro
Inibidores da Integrase (IIN)	Raltegravir (RAL)	Comp. 400mg Comp 100mg Comp 25mg 100mg Granulado	Bloqueiam a ação da integrase, impedindo a fusão do provírus ao DNA celular Antagonistas do correceptor.
	Dolutegravir (DTG)	Comp. 5 mg Comp. 50mg	
Inibidores de Entrada CCR-5	Maraviroque (MVQ)	Comp 150mg	Bloqueia a interação entre CCR-5 e glicoproteína viral 120, prevenindo a entrada do HIV-1 nas célula
Combinações disponíveis no Brasil	Tenofovir (TDF)+ Lamivudina (3TC) +Efavirenz (EFZ)	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Coinfecção TB-HIV(d) sem critérios de gravidade.
	Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC)	(300mg/300mg) “2 x 1”	
	Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT)	Comp 300mg+150mg	
	Tenofovir+Emtricitabina	Comp 300mg+200mg	
	Lopinavir (LPV)+ Ritonavir (RTV)	Comp 100mg + 25mg Comp 200mg + 50mg Sol. oral 80 + 20mg/ml	

Fonte: BRASIL (2018) e SICLOM (2022). Adaptado por autora.

Medicamentos tachados representam aqueles desincorporados pelo SUS.

Legenda: Comp. Comprimido. Sol. - Solução e Cáps. Cápsula.

O resultado esperado da terapia inicial em um paciente anteriormente não tratado é uma carga viral indetectável (nível plasmático de RNA do HIV < 50 cópias/ml) em 24 semanas após a instituição do tratamento (GOODMAN e GILMAN, 2012). Após o início da TARV durante a infecção precoce pelo HIV, os níveis de RNA viral devem ser verificados regularmente para documentar e garantir a supressão viral. Isso pode ser feito em intervalos recomendados para pacientes que iniciam a TARV durante a infecção crônica, pois o tempo para a supressão viral na TARV é comparável na infecção precoce e crônica (KASSUTTO et al., 2006).

Entretanto, por duas décadas, as combinações triplas de antirretrovirais foram o tratamento padrão para a infecção pelo HIV, contudo, existem diversos estudos na atualidade quebrando o paradigma em relação à tripla terapia. De acordo com a pesquisa realizada pelo Back (2017), regimes de dupla terapia reduzem o número de medicamentos antirretrovirais aos quais as PVHIV estão expostas e podem potencialmente diminuir a toxicidade e os custos associados ao tratamento. Para garantir eficácia comparável com regimes de três

medicamentos, os agentes antirretrovirais ideais em dupla terapia devem ter atividade antiviral potente e durável e uma alta barreira à resistência (BACK, 2017).

Mas recentemente, CAHN e colaboradores (2019), publicaram dois ensaios clínicos de fase 3, multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, sem inferioridade, com desenho de estudo idêntico: GEMINI-1 e GEMINI-2. Ambos os estudos foram realizados em 192 centros de 21 países. Os resultados destes estudos evidenciaram que, na semana 48 a população exposta à intenção de tratar GEMINI-1, 320 (90%) dos 356 participantes que receberam o regime de dupla terapia com dolutegravir (50 mg) mais lamivudina (300 mg) e 332 (93%) que receberam regime de três medicamentos uma vez ao dia contendo dolutegravir (50 mg) mais tenofovir disoproxil fumarato (300 mg) e emtricitabina (200 mg), desses 358 que receberam o regime de três medicamentos atingiram RNA plasmático do HIV-1 de menos de 50 cópias por ml (diferença de tratamento ajustada -2,6%, IC 95% -6,7 a 1,5); no GEMINI-2, 335 (93%) de 360 no regime de dois medicamentos e 337 (94%) , desses, 359 no regime de três medicamentos alcançaram RNA do HIV-1 de menos de 50 cópias por ml (diferença de tratamento ajustada -0,7%, IC 95% -4,3 a 2,9), mostrando não inferioridade a uma margem de -10% em ambos os estudos (análise agrupada: 655 [91%] de 716 no regime de dois medicamentos VS 669 [93%] de 717 no regime de três medicamentos; diferença de tratamento ajustada -1,7%, IC 95% -4,4 a 1,1). Numericamente, ocorreram mais eventos adversos relacionados ao medicamento com o regime de três medicamentos do que com o regime de dois medicamentos (169 [24%] de 717 VS 126 [18%] de 716); poucos participantes descontinuaram devido a eventos adversos (16 [2%] no regime de três medicamentos e 15 [2%] no regime de dois medicamentos). Dois óbitos foram relatados no grupo de regime de dois medicamentos do GEMINI-2, mas nenhum deles foi considerado relacionado à medicação do estudo (CAHN et al, 2019).

Segundo LLIBRE et al.,(2023) , que realizaram um ensaio clínico randomizado denominado SALSA de não inferioridade de fase 3 em 119 centros de 17 países , incluindo Brasil, que incluíram no estudo pacientes adultos virologicamente suprimidos com carga viral indetectável (≥ 2 medições confirmadas de HIV-1 RNA < 50 cópias/mL) por 6 meses ou mais e em um primeiro ou segundo esquema de TARV estável por 3 meses ou mais antes da triagem eram elegíveis. Os regimes de TARV combinados estáveis aceitáveis antes da triagem incluíam 2 INTR mais um inibidor de integrase (INI), inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR) ou inibidor de protease (IP). Qualquer mudança de terapia anterior não deveria ter ocorrido devido a falha de tratamento ou suspeita . Os resultados do estudo demonstrou que 493 adultos (39% mulheres; 39% com idade ≥ 50 anos; 19% afro-

americanos/herança africana; 14% asiáticos) foram randomizados para mudar para DTG/3TC (n = 246) ou continuar com esquemas TARV de tripla terapia ou com 4 medicamentos (n = 247). Na semana 48, 1 (0,4%) participante do grupo DTG/3TC e 3 (1,2%) do grupo de múltiplos esquemas apresentavam HIV-1 RNA ≥ 50 cópias/mL (Snapshot), demonstrando não inferioridade (diferença ajustada, -0,8%; 95% CI, -2,4%, 0,8%). Nenhum participante atendeu aos critérios de retirada virológica confirmados; portanto, nenhum teste de resistência foi realizado. Os eventos adversos relacionados ao medicamento foram mais frequentes com DTG/3TC (20%) do que com múltiplos esquemas (6%) até a semana 48, mas comparáveis após a semana 24 (5% VS 2%, respectivamente). A função renal tubular proximal e os biomarcadores de remodelação óssea melhoraram com DTG/3TC. Ambos os grupos tiveram geralmente alterações mínimas em lipídios e biomarcadores inflamatórios. Esse estudo concluiu que a mudança para DTG/3TC não foi inferior à continuação dos múltiplos esquemas para manter a supressão virológica na semana 48 sem resistência observada, apoiando a eficácia, boa segurança e alta barreira à resistência de DTG/3TC (LLIBRE et al., 2023).

O estudo TANGO de não-inferioridade randomizado, aberto, de fase 3, que avaliou a eficácia e a segurança da mudança para DTG/3TC versus permanecer em um regime baseado em tenofovir alafenamida (TAF) em adultos com supressão virológica vivendo com HIV-1. Este estudo mostrou que a mudança para DTG/3TC não foi inferior a permanecer em um regime baseado em TAF, avaliado por falha virológica do Snapshot ou sucesso virológico na semana 48. A proporção de participantes com RNA HIV-1 ≥ 50 cópias/ml recebendo DTG/3TC foi de 0,3% (1/369) VS 0,5% (2/372) com um regime baseado em TAF (diferença de tratamento ajustada [intervalo de confiança de 95%], -0,3 [-1,2 a 7,3]), atendendo aos critérios de não inferioridade. Nenhum participante que recebeu DTG/3TC e que recebeu um regime baseado em TAF atendeu aos critérios de retirada do estudo por falha virológica confirmados, sem resistência emergente à falha. Eventos adversos de grau ≥ 17 relacionados à suspensão de medicamentos devido a eventos adversos ocorreram em 4 (6,13%) e 3 (5,3%) participantes com DTG/3TC e 0 (8,2%) e 0 (5, < >%) com um regime baseado em TAF, respectivamente. Neste contexto, os pesquisadores apoiam a estratégia de simplificação para pessoas com HIV-1 com supressão virológica (VAN WYK et al., 2020).

No artigo de HIDALGO et al., (2019), que tinha por objetivo analisar a eficácia e a segurança da 3TC (300 mg) mais DTG (50 mg) na semana 48, em uma grande amostra da vida real em pacientes HIV-1 com supressão virológica e sem história de falha virológica (FV) ou presença de mutações genotípicas e realizar um estudo farmacoeconômico dessa

combinação concluíram que a combinação de 3TC com DTG parece ser uma opção segura e eficaz para a simplificação da TARV em pacientes HIV positivos pré-tratados e virologicamente estáveis, sendo custo-efetiva e oferecendo a mesma efetividade que a tríplice terapia que substitui.

A mudança para regime de comprimido único (RPV/DTG) em uma coorte de PVHIV com experiência em TARV é uma estratégia custo-efetiva, duradoura e robusta para PVHIV, com uma experiência muito longa de tratamento, que melhora o perfil lipídico sem afetar os marcadores inflamatórios (HIDALGO-TENORIO, 2022).

Para LLIBRE e colaboradores, (2018), o ensaio clínico SWORD I e II, demonstrou uma eficácia semelhante à da terapêutica tripla, sem aumento do risco de resistência e uma melhoria dos parâmetros ósseos e renais.

De acordo com o estudo de DUEÑAS-GUTIÉRREZ et al., (2023), que compararam os dados da vida real de duas coortes espanholas multicêntricas de PVHIV tratadas com DTG mais 3TC (SPADE-3) ou RPV (DORIPLEX) como estratégia de switch, não apenas em termos de supressão virológica, segurança e durabilidade, mas também em termos de restauração imunológica. As razões mais frequentes para o início de dupla terapia baseadas em DTG foram simplificação do tratamento/carga de comprimidos ou diminuição do medicamento. As taxas de supressão virológica foram de 96,9%, 97,4% e 99,1% nas semanas 24, 48 e 96, respectivamente. A proporção de pacientes com insuficiência virológica ao longo do período de estudo de 48 semanas foi de 0,01%. As reações adversas medicamentosas foram pouco frequentes. Os pacientes tratados com DTG+3TC aumentaram os parâmetros CD4, CD8 e CD4/CD8 em 24 e 48 semanas. Os autores demonstraram que os esquemas baseados em DTG (combinadas com 3TC ou RPV) na prática clínica foram eficazes e seguras como estratégia de comutação, com baixa FV e altas taxas de supressão viral. Ambos os regimes foram bem tolerados e as taxas de RAM foram baixas, incluindo neurotoxicidade e descontinuação induzida do tratamento (DUEÑAS-GUTIÉRREZ et al., 2023).

Para MATSUDA et al., (2023), a dupla terapia é factível com taxas robustas de supressão, mesmo na presença de resistência a lamivudina (3TC) ou disfunção renal.

As decisões do Ministério da Saúde são baseadas em evidências científicas, que, raramente são conduzidas no contexto nacional. Um estudo brasileiro de Vasconcelos e colaboradores (2022), realizado no Ceará, evidenciou uma efetividade na supressão virológica em simplificação terapêutica na “vida real”, embora ressaltando a necessidade da boa adesão medicamentosa para que se consiga atingir os objetivos da TARV. Portanto, a simplificação

com 3TC/DTG, parece ser uma estratégia segura como opção terapêutica na impossibilidade de outros ITRNs associados, principalmente em pacientes idosos, que já fizeram uso de outras modalidades terapêuticas e que, normalmente, possuem outras comorbidades metabólicas com uso de medicações associadas (diminuir as interações medicamentosas e os efeitos colaterais) (VASCONCELOS, 2022).

Segundo BRITES (2016), um ponto importante a ser considerado é a posição do paciente com relação às mudanças em seu tratamento. É desejável que ele esteja de acordo com a mudança e convencido de que é a mais adequada ao seu momento atual. Deve-se enfatizar a necessidade de atenção para mudanças na posologia e a possibilidade de ocorrência de novos efeitos adversos, decorrentes da troca. A regra básica a ser seguida antes de fazer uma substituição de medicamentos é a garantia de manutenção da supressão virológica (BRITES 2016).

No Brasil, Pacientes que mantêm controle virológico, que apresentam múltiplas comorbidades ou que podem evoluir com alteração da função renal, osteopenia, osteoporose, além daqueles que apresentam intolerância ou evento adverso relacionado a outros ARV, podem se beneficiar da simplificação (BRASIL, 2021).

A substituição de um esquema por outro contendo novos agentes pode estar associada à emergência de toxicidade pelo novo medicamento introduzido. Além disso, em pacientes com histórico prévio de falhas, a resistência arquivada (mesmo que não seja aparente no teste de genotipagem) pode comprometer a eficácia do novo esquema, resultando em maior chance de falha (BRITES, 2016).

3.9.5 Critérios Para Simplificação Terapêutica no Brasil

Para PVHIV com indicação de terapia dupla não será mais necessária a autorização por Câmara Técnica, desde que seguidos todos os critérios abaixo:

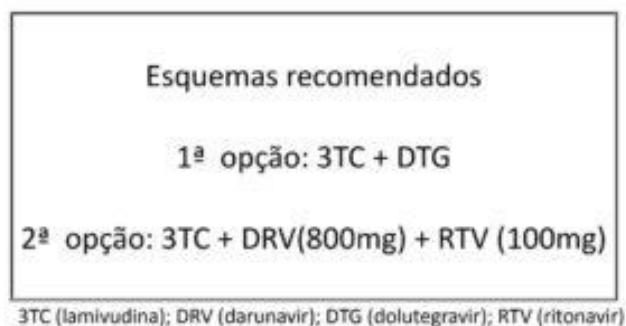
- a) Adesão regular à TARV Carga viral (CV) indetectável nos dois últimos exames, sendo a última CV realizada há menos de 6 meses;
- b) Exclusão de coinfeção com Hepatite B ou Tuberculose;
- c) Pacientes com estabilidade clínica (sem infecções oportunistas);

- d) Clearance de creatinina que não implique em redução de dose da lamivudina (ClCr > 49ml/min);
- e) Idade maior ou igual a 18 anos;
- f) Não estar gestante;

Nos casos de falha prévia:

- a) Que não tenha sido a esquemas contendo INI (raltegravir ou dolutegravir);
- b) Ausência de mutações para o darunavir em genotipagem atual ou prévia; e
- c) Garantir que mantenha ITRN plenamente ativo.

Figura 4 - Esquemas Simplificados Recomendados



Fonte: Brasil, 2021

4 QUESTÃO NORTEADORA

Quais são os desfechos virológicos apresentados pelos pacientes em tratamento antirretroviral com esquemas simplificado num Hospital Universitário de Salvador- Bahia?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os desfechos virológicos dos pacientes submetidos a esquemas terapêuticos antirretrovirais simplificados em um Hospital Universitário do Estado da Bahia-Brasil.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os esquemas terapêuticos simplificados em uso no Hospital Universitário do Estado da Bahia-Brasil;
- Descrever os principais eventos adversos decorrentes dos esquemas terapêuticos antirretrovirais;
- Analisar as taxas de falha terapêutica prévia em pacientes submetidos a esquemas simplificados.

6 MÉTODO

6.1 DELINEAMENTO E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva, com uma abordagem quantitativa. Uma coorte é utilizada para descrever um grupo de pessoas que tem algo em comum quando são reunidas e são observadas por um período de tempo, para verificar o que acontece a elas (FLETCHER, 2014).

O estudo foi realizado no período de Janeiro de 2017 à Agosto de 2022. Devido à inclusão no protocolo do Ministério da Saúde e disponibilização do inibidor de integrase (Dolutegravir) no SUS, esse foi incorporado e recomendado em Setembro de 2016, como primeira linha de tratamento antirretroviral em esquemas combinados contribuindo significativamente com uma boa resposta virológica de acordo com a literatura.

6.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Ambulatório Magalhães Neto (AMN) que é parte do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) órgão estruturante da Universidade Federal da Bahia e administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Hupes/UFBA-Ebserh). É uma unidade hospitalar e ambulatorial, pública, geral, de grande porte, integrante do Sistema Único de Saúde (SUS), localizada no Município de Salvador capital do estado da Bahia. O HUPES é referência para todo o estado da Bahia em especialidades de média e alta complexidade com atenção ao cuidado integral, humanizado e de qualidade aos pacientes. Atende pacientes oriundos da região metropolitana de Salvador e demais municípios do Estado, abrangendo uma população de 13,6 milhões de habitantes. A Farmácia do AMN tem como objetivo de prestar acompanhamento farmacoterapêutico e dispensação de medicamentos a pacientes ambulatoriais vinculados a programas do Sistema Único de Saúde (SUS) e disponibiliza medicamentos do componente especializado dos seguintes programas: HIV/AIDS, Dislipidemia, Neuroesplasticidade, Glaucoma, Pneumologia (Asma /DPOC), Tuberculose, Pancreatite, Hanseníase, Reumatologia, Neurologia (Parkinson, Alzheimer e Esclerose), Fibrose Cística, Transexualidade e Anticoagulação oral (CARTA, 2023).

6.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A população deste estudo foi constituída por pacientes vivendo com HIV (PVHIV) que já haviam iniciado a terapia antirretroviral (TARV) e que foram submetidos a esquemas terapêuticos simplificados registrados no Sistema de Controle Logístico de Medicamento (SICLOM) e nos prontuários médicos.

Os critérios de inclusão foram: pacientes soropositivos com 18 anos ou mais que já haviam sido submetidos a esquemas terapêuticos antirretrovirais no passado, inclusive pacientes que já faziam utilização da TARV simplificada antes do início do estudo, sem distinção de sexo; pacientes acompanhados rotineiramente na unidade assistencial do AMN e que não foram transferidos de unidade de atendimento no período de coleta de dados; pacientes registrados no SICLOM e que estavam em tratamento antirretroviral com esquema simplificado no período de Janeiro de 2017 à Agosto de 2022, independentemente de terem posteriormente descontinuado ou modificado seu regime terapêutico. O esquema ARV simplificado foi definido, como mudança de um regime terapêutico prescrito, para reduzir a posologia e/ou o número total de medicamentos por dia variando de 1 ou 2 medicamentos prescritos.

Crítérios de exclusão: foram excluídos os pacientes transferidos para outras unidades de atendimento; pacientes que foram dispensados medicamentos no período de internamento, mas que não eram acompanhados no serviço ambulatorial; pacientes que não foram localizados o seu registro nos prontuários e pacientes com dados de mais de 5 variáveis do estudo em falta no seu prontuário.

6.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

6.4.1 Variável Dependente

O desfecho virológico foi a variável dependente do estudo. E esses foram avaliados a partir de 16 semanas em uso da terapia antirretroviral simplificada, definida como a efetividade da terapia antirretroviral (TARV) por carga viral < 50 cópias/ml sem alteração de TARV. Os resultados da carga viral foram classificados em Detectável com CV superior á 50 cópias/ ml e não detectável com resultados de Carga Viral menor ou igual á 50 cópias/ml, sendo obtido no banco de dados do SICLOM, prontuários médicos e SISCEL. Nos casos em

que houve a interrupção do tratamento simplificado, foi considerado o desfecho virológico até o momento da utilização do esquema simplificado.

6.4.2 Variáveis Independentes

As variáveis independentes foram selecionadas para serem avaliadas como potencialmente explicativas do desfecho virológico e foram agrupadas em 3 grupos para serem analisadas nomeadamente: variáveis sociodemográficas, variáveis farmacológicas e variáveis laboratoriais.

Variáveis sociodemográficas foram incluídas: idade, sexo, raça, estado civil e nível de escolaridade.

A **variável idade** foi sumarizada em anos por números inteiros.

A **variável sexo** foi considerada autodeclarada pelo paciente e disponível no prontuário médico e foram descritas como Masculino e Feminino.

A **variável raça** foi respeitada a autodeclaração étnico-racial presente no cadastro do prontuário do paciente e foi categorizada em pardo, negro, branco, indígena e amarelo. No caso em que a informação não constava nas fontes pesquisadas foi considerada ignorada/não informada.

Estado Civil- foi considerado o autodeclarado constante no prontuário do paciente e foi classificado em solteiro/a, casado/a, viúvo/a, união estável e no caso que não tivesse nenhuma informação da variável foi considerado não informado.

Nível de escolaridade – foi respeitada a autoafirmação presente no prontuário do paciente e foi categorizada em primeiro grau (completo e incompleto), segundo grau (completo e incompleto), superior (completo e incompleto) e no caso em que estava descrito no prontuário que o paciente não tinha nenhum nível de escolaridade foi considerado não escolarizado. No caso em que a variável não constava no prontuário do paciente foi considerado ignorado.

Características farmacológicas: esquema terapêutico simplificados de TARV, classe terapêutica da TARV, tempo cumulativo de exposição de ARV, esquema terapêutico prescrito antes da TARV simplificada, justificativa para prescrição de esquema simplificado, presença de comorbidades, falha terapêutica prévia, duração de tempo com esquema simplificado, mudança de esquema terapêutico simplificado, reação adversa ao medicamento.

Duração de tempo com esquema simplificado foi medido considerando-se o número de meses transcorridos do início do tratamento simplificado (primeira dispensação) até a última retirada do esquema simplificado de acordo com período de coleta de dados predefinidos. Para cada dispensação foram obtidas informações sobre as datas da primeira e subsequentes dispensações, esquemas de ARV dispensados, número de comprimidos, dose de cada medicamento e ocorrência de substituição. A análise do conjunto dos períodos transcorridos entre as dispensações foi necessária, com vista a estabelecer a duração com esquemas terapêuticos simplificados bem como verificar a resposta virológica nesse período.

Tempo cumulativo de exposição ao ARV foi medido considerando-se o número de anos transcorridos desde o início do tratamento antirretroviral (primeira dispensação) até a última retirada de medicamento.

A **falha virológica** foi definida como o principal parâmetro para a caracterização de falha ao tratamento, isto é, CV-HIV detectável após seis meses do início ou da modificação do tratamento, ou rebote da CV-HIV em indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento (BRASIL, 2018).

A ocorrência de reações adversas após o início do tratamento foi avaliada levando em consideração o registro médico: qualquer efeito ou sintoma indesejável, registrado em prontuário, como resultante do uso de ARV.

Características laboratoriais: CD4.

Tabela 1 - Resumo dos tipos de variáveis do estudo

Variável de Estudo	Descrição
Idade	Quantitativa discreta
Raça	Qualitativa Ordinal
Sexo	Qualitativa nominal
Nível de escolaridade	Qualitativa Ordinal
Estado Civil	Qualitativa Ordinal
Quantidade de esquemas prescritos	Quantitativa discreta
Esquema terapêutico de TARV	Qualitativa Nominal
Classe terapêutica TARV	Qualitativa Ordinal
Tempo cumulativo de exposição	Quantitativa discreta
Esquema prescrito antes de TARV	Qualitativa nominal
Falha terapêutica prévia	Qualitativa Ordinal
Mudança de esquema simplificado	Qualitativa nominal
Duração com esquema terapêutico simplificado	Qualitativa nominal
Esquema Terapêutico que apresentou RAM ARV	Qualitativa Ordinal
Quantidade de medicamentos ARVs que teve RAM	Quantitativa discreta
Medicamento que teve RAM	Qualitativa Nominal

CD4	Quantitativa discreta
Tempo de supressão viral	Quantitativa discreta

Fonte: Yang e Strum (2013) e Fletcher (2014). Adaptado por autora, 2023.

6.5 COLETA DE DADOS

As informações foram coletadas com base nos dados disponíveis nos prontuários médicos dos pacientes e nos sistemas informatizados do Ministério da Saúde SICLOM e SISCEL. O Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) é uma plataforma nacional online com duas interfaces, a gerencial e a logística, essa última também conhecida como “operacional”, pois é nela que ocorre o controle da distribuição nas unidades. O sistema foi criado com o objetivo de executar o gerenciamento logístico dos antirretrovirais das unidades e para que através dele o Ministério da Saúde se mantivesse atualizado em relação ao fornecimento de medicamentos aos pacientes no país. O objetivo é que todas as unidades de saúde do Brasil que tenham medicamentos antirretrovirais possuam cadastro no SICLOM, sendo o acesso através de login e senha própria dos trabalhadores das unidades. As informações são utilizadas para o controle dos estoques e da distribuição dos antirretrovirais e para a obtenção de informações clínica laboratoriais dos pacientes e de uso de diferentes esquemas terapêuticos (DIAHV, 2017).

O prontuário é um documento único constituído de um conjunto de informações, de sinais e de imagens registradas, geradas a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência a ele prestada, de caráter legal, sigiloso e científico, que possibilita a comunicação entre membros de uma equipe multiprofissional (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2002).

Sistema de Informação de Exames Laboratoriais (SISCEL) esse sistema tem o objetivo de monitorar os procedimentos laboratoriais de contagem de linfócitos TCD4/CD8 e a quantificação de carga viral do HIV, além de servir para a avaliação ou indicação do tratamento e monitoramento dos pacientes em terapia antirretroviral.

Essas fontes forneceram informações para a obtenção das variáveis de interesse do estudo através de consultas das bases de dados e quando ocorria divergência da informação entre SICLOM e prontuário respeitou-se a hierarquia de informação de maior importância dos dados constantes no prontuário. Sendo assim, para conduzir melhor a pesquisa foi delimitada em 4 fases da coleta de dados:

A primeira fase foi constituída pela elaboração do Banco de Dados no Microsoft Excel contendo as variáveis definidas para o estudo.

A segunda fase teve por finalidade a identificação dos participantes da pesquisa que fizeram uso no período definido da terapia antirretroviral simplificada, para tal, recorreu-se a relatórios disponíveis no SICLOM na ABA de gerenciamento de relatórios e exportou-se a lista de substituição de tratamento por período. Nesta fase, foram selecionados os dados por ano de Janeiro a Dezembro de 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 e por fim Janeiro a Agosto de 2022. Nessa etapa, foram identificados e selecionados os pacientes em uso da terapia simplificada.

A terceira fase consistiu em caracterizar os participantes através da coleta de informações de dados sócio- demográficos nos prontuários como: sexo, idade, raça, nível de escolaridade e estado civil. Para tal, foram analisados os prontuários dos participantes em uso da terapia simplificada. Nessa fase, foi possível também a retirada do alfa numérico dos prontuários eletrônicos dos participantes para posterior busca de informações adicionais nos prontuários físicos.

A quarta fase baseou-se na coleta dos dados clínicos e farmacológicos dos pacientes através da combinação das 3 fontes de informação. Nessa etapa, foram obtidos dados relacionados com o início do tratamento antirretroviral, esquemas TARV simplificados; tempo cumulativo de exposição à terapia antirretroviral, tempo de exposição ao esquema terapêutico simplificado, mudança de esquema simplificado e justificativo para a descontinuação do tratamento; reações adversas relatadas; dosagem de carga viral em número de cópias/ml, contagem de células T CD4 (células/mm³); verificar a presença de comorbidades e falha terapêutica prévia.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no software Jamovi for Windows versão 2.2.5, de acesso gratuito. Os dados foram orientados pela análise descritiva por meio de tabelas de frequências para as variáveis categóricas descritas como proporções e por mediana e intervalo interquartil para as variáveis contínuas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade das distribuições das variáveis. Para analisar a associação individual de cada variável independente qualitativa com a variável dependente (desfecho virológico), foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson (nível de significância de 5%).

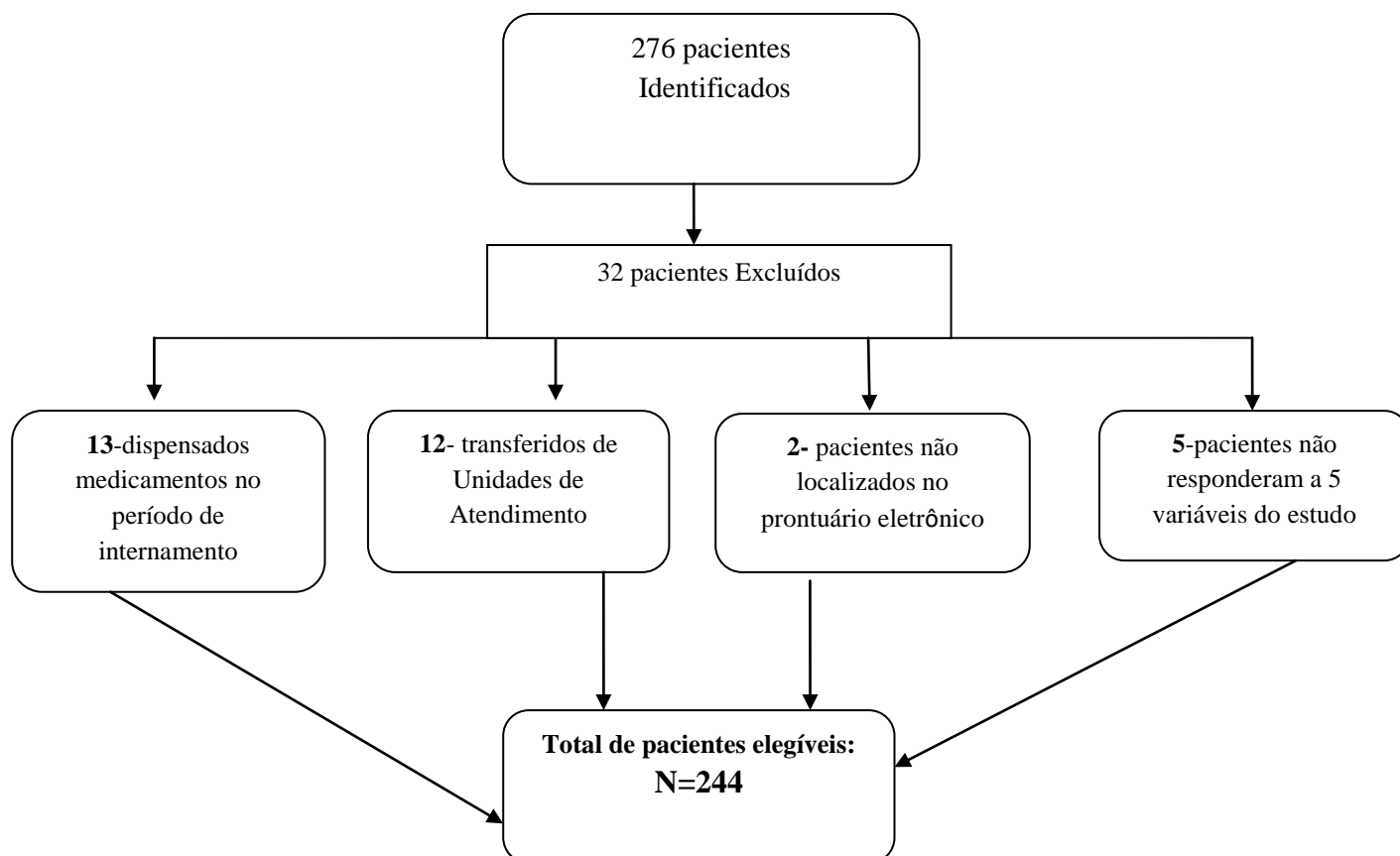
6.7 QUESTÕES ÉTICAS

A realização do estudo foi de acordo com a Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre Diretrizes e Normas Regulamentares da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia sob o número do parecer consubstanciado 1.035.826. Por ser uma pesquisa com dados secundários (prontuários e SICLOM), dispensou-se o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Contudo, é importante ressaltar que a identidade de todos os participantes da pesquisa foi mantida em sigilo, o tratamento e manuseio dos dados foram submetidos com total confidencialidade e privacidade, a fim de garantir somente a divulgação quantitativa dos dados.

7 RESULTADOS

No presente estudo, foram identificados 276 pacientes no SICLOM e revisados os prontuários médicos, desses, 244 pacientes atenderam a todos os critérios de elegibilidade de acordo com o fluxograma 1.

Fluxograma 1. Processo de seleção dos pacientes para o estudo, de acordo com os critérios de elegibilidade.



Fonte: SICIOM, 2022 e prontuários médicos , Adaptado por Autora, 2023

7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Entre Janeiro de 2017 à Agosto de 2022 foram avaliados 244 pacientes submetidos a esquemas simplificados, dos quais 65,2% eram do sexo masculino. Quanto à raça autodeclarada 53,7% consideraram-se pardos. Em relação ao nível de escolaridade 19,26% corresponderam ao segundo grau completo. No que se refere ao estado civil 66,3% dos pacientes eram solteiros. A mediana da idade da população do estudo foi de 58 anos (IIQ 50-65), enquanto a do início de tratamento antirretroviral foi o ano de 2005 (IIQ 1999-2012),

sendo que 51,2% iniciaram o tratamento antirretroviral antes do ano de 2006. Quanto a mediana do tempo cumulativo de exposição aos ARVs foi de 18 anos (IIQ 10-23) e a mediana da quantidade de esquemas terapêuticos prescritos e utilizados pelos pacientes foi de 5 esquemas (IIQ 3,75-8).

Em relação aos parâmetros laboratoriais analisados, a mediana da contagem das células LT- CD4 foi de 675 (IIQ 478,5-925,25) cels/mm³, sendo considerado para cada paciente os resultados do último exame disponível no SICLOM ou no SISCEL. Nesse contexto, houve predominância do CD4 acima de 350 cels/mm³, correspondendo a 86,9% dos pacientes, o que contribuiu para a manutenção da supressão viral.

A partir dos dados analisados, foi observado que a mediana de tempo de supressão virológica com esquema simplificado foi de 60,5 semanas (IIQ 29,25-160,25) contabilizados a partir da data da primeira dispensação da TARV simplificada, de acordo com a tabela 1 apresentada abaixo.

Tabela 2 - Características Sociodemográficas dos pacientes.

Variáveis	N(%) / Mediana (IIQ)
Sexo	
Masculino (n, %)	159 (65,2)
Feminino (n,%)	85 (34,8)
Nível de Escolaridade	
Primeiro Grau *(n,%)	19 (7,79)
Segundo Grau **(n,%)	47 (19,26)
Superior*** (n,%)	34 (13,93)
Não Escolarizado (n,%)	8 (3,28)
Não Especificado (n,%)	136 (55,74)
Raça	
Parda (n,%)	131 (53,7)
Negra (n,%)	29 (11,9)
Outros (n,%)	15 (6,1)
Amarela (n,%)	1 (0,4)
Não Especificado (n,%)	69 (28,3)
Estado Civil	
Solteiro	161 (66,3)
Casado	49 (20,2)
Outros	19 (7,8)
Não Especificado	14(5,8)
Idade (Anos) (mediana, IIQ)	58 (50-65)
Início de TARV (mediana, IIQ)	2005 (1999- 2012)

Até 2005	124 (51,2)
2006 em diante	118 (48,8)
Tempo cumulativo de exposição a ARV (Anos) (mediana, IIQ)	18 (10-23)
Quantidade de esquemas TARV prescritos (mediana, IIQ)	5 (3,75-8)
CD4 (cel/mm³) (mediana IIQ)	675 (478,5-925,25)
≤ 350 cel/ mm ³	31 (13,1)
≥ 350 cel/ mm ³	205 (86,9)
Tempo de Supressão Viroológica (Semanas) (mediana, IIQ)	60,5 (29,25-160,25)

Fonte: Prontuários, SISCEL e SICLOM, 2022.

Os dados são apresentados como mediana e IIQ- intervalo interquartil e N- proporções e % percentagens

Primeiro Grau *- Completo e Incompleto,

Segundo Grau **- Completo e Incompleto.

Superior***- Completo e Incompleto

Dados da Tabela 3 mostram que foram identificados 14 esquemas terapêuticos simplificados. Desses, 74,2% dos pacientes utilizaram o esquema de dupla terapia contendo, Dolutegravir (DTG) + Lamivudina (3TC), seguido de Darunavir +Ritonavir + Dolutegravir (DR/RTV+DTG) com 10,7%.

Tabela 3 - Esquemas terapêuticos simplificados identificados.

Esquemas terapêuticos simplificados	N	%
DTG +3TC	181	74,2
DRV/RTV+DTG	26	10,7
ATV/RTV+DTG	8	3,3
ATV/RTV	6	2,5
3TC +ATV/RTV	6	2,5
3TC+DRV/RTV	4	1,6
DRV+RTV	2	0,8
DRV/RTV+ETR	2	0,8
3TC+TDF	2	0,8
EFZ+DRV/RTV	1	0,4
DTG+ETR	1	0,4
3TC+ DRV/RTV	1	0,4
3TC+ RAL	1	0,4
DRV+ RTV + TDF	1	0,4
DRV+ RTV +RAL	1	0,4
LPV+RTV+3TC	1	0,4

Fonte: SICLOM, 2022. Adaptador por autora (2023).

7.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FARMACOLÓGICAS

Quanto às características clínicas e farmacológicas, foi identificada que 66,9% dos pacientes apresentaram como justificativa para a mudança do esquema TARV simplificado falha terapêutica considerada principalmente em decorrência de um evento clínico (disfunção renal, dislipidemia, osteoporose, osteopenia, disfunção hepática, diabetes mellitus, depressão, insônia entre outros) e 28,27% apresentaram outras razões dentre elas a simplificação do esquema terapêutico, a comodidade posológica, possibilidade de interação medicamentosa. A substituição do tratamento constituiu uma alternativa utilizada pelos prescritores para contribuir com uma melhoria da supressão virológica, nos casos de falha terapêutica. Nesse caso, com relação à mudança de tratamento do esquema TARV simplificado 96,7% pacientes não modificaram o tratamento demonstrando certa efetividade e otimização da terapia.

No presente estudo, foram verificados os esquemas TARV antes da simplificação constatando-se que 35,1% estavam prescritos a primeira linha de terapia antirretroviral disponível no Brasil que é Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir (TDF+3TC+DTG), seguidos pelos esquemas Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TDF+3TC+ EFZ) e Atazanavir + Ritonavir + Tenofovir + Lamivudina (ATV+RTV+TDF+3TC) correspondendo a 7,4% ambos esquemas, respectivamente.

De acordo com os achados do estudo, 89,9% dos pacientes avaliados possuíam alguma comorbidade. Importa pontuar que 51,6% dos pacientes apresentavam menos de duas comorbidades. Sendo assim, foram observados que 41% dos pacientes apresentavam Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), seguida de 15,6% de pacientes que possuíam Doença Renal Crônica e 15,2% apresentavam Diabetes Mellitus.

Tabela 4 - Descrição das variáveis clínicas dos pacientes.

Descrição das Variáveis	N (%)
Justificativa para a prescrição do Esquema TARV Simplificado:	
Falha terapêutica	163 (66,9)
Outras razões	69 (28,27)
Não especificado	12 (4,92)
Descontinuação do esquema TARV simplificado	
Sim	8 (3,3)
Não	236 (96,7)
Esquema TARV antes da Simplificação	
3TC+TDF+DTG	85 (35,1)
3TC+TDF+EFZ	18 (7,4)
ATV+RTV+TDF+3TC	18 (7,4)
Outros	123 (50,1)

Óbito

Sim	1 (0,4)
Não	242 (99,2)

Frequência de comorbidade

Presença	219 (89,9)
Ausência	9 (3,7)
Não Especificado	16 (6,5)

Comorbidades frequentes

HAS	100 (41,0)
DM	37 (15,2)
RCV/ Miocardiopatia	30 (12,3)
DRC	38 (15,6)
Outras	39 (15,9)

Fonte: Prontuários médicos e SICLOM, 2022. Adaptado por autora.

Ao verificar se os participantes do estudo tiveram alguma reação adversa ao longo do tratamento antirretroviral foi constatado que 78% dos pacientes já apresentaram histórico de RAM e o antirretroviral mais notificado foi o tenofovir com 24,5% de notificações, seguido de efavirenz com 9,2% e zidovudina com 7,5%. O inibidor de integrase, neste caso, o dolutegravir apresentou 1,3% de notificações o que evidencia uma efetividade terapêutica e tolerabilidade em comparação com outros ARVs. Os eventos adversos mais comuns observados foram disfunção renal correspondente à 18,9%, osteoporose 3,7%, seguido de anemia com 3,3%. Ao se verificar a presença de RAM em pacientes submetidos a esquemas de dupla terapia observou-se que 95,49% dos pacientes não apresentaram queixas de RAM enquanto que 3,28% dos participantes apresentaram reações adversas. O esquema simplificado que apresentaram maiores taxas de notificações de reações adversas foi ATV+RTV+3TC com uma percentagem de 1,2%, seguido por ATV+RTV com 0,8% e os demais esquemas nomeadamente 3TC+DTG, ATV+RTV+DTG e DRV+RTV+EFZ apresentaram 0,4%, respectivamente. Os dados referentes às principais queixas de RAM a esquemas simplificados foram: elevação de níveis de creatinina correspondente a 2,87% e 0,4% apresentaram reações alucinogênicas apenas no esquema contendo DTG+3TC.

Tabela 5 - Histórica de RAM em pacientes submetidos a esquemas TARVS Simplificados

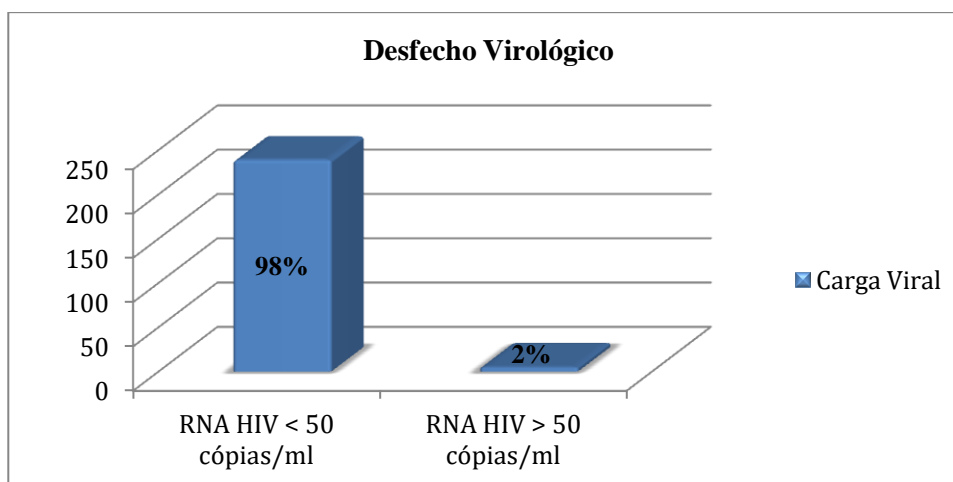
Variáveis	N	%
Reação Adversa aos Medicamentos		
Disfunção Renal	46	18,9
Alergia	5	2,0
Anemia	8	3,3
Depressão	2	0,8
Lipodistrofia	5	2,0
Osteoporose	9	3,7
Dislipidemia	4	1,6
Hepatotoxicidade	1	0,4
Outras	83	34
Não especificado	81	33,2
Histórico de RAM		
Sim	189	78,1
Não	50	20,7
Não especificado	3	1,2
Frequência de RAM na terapia Simplificada		
Presença	8	3,28
Ausência	233	95,49
Não especificado	3	1,2
Esquemas terapêuticos simplificados que apresentaram RAM		
3TC+DTG	1	0,4
ATV+RTV+DTG	1	0,4
ATV+RTV+3TC	3	1,2
ATV+RTV	2	0,8
DRV+RTV+EFZ	1	0,4
Principais ARVs Notificados		
TDF	59	24,7
EFZ	22	9,2
AZT	18	7,5
AZT+TDF	10	4,2
NVP	3	1,3
DTG	3	1,3
Outros	72	30,1
Não informado	52	21,8

Fonte: Siclom (2022) e prontuários médicos. Adaptado por Autora (2023)

Durante o seguimento dos pacientes, foi observado que 98% desses submetidos aos esquemas simplificados de tratamento antirretroviral mantiveram a supressão virológica com a carga viral RNA < 50 cópias/ml, ou seja, indetectável, enquanto 2% apresentaram resultados de RNA > 50 cópias/ml, ou seja, carga viral detectável. Esses achados correspondentes à CV detectável foi devido à evolução da doença, o aparecimento das doenças oportunistas e dadas as complicações apenas 1 paciente foi a óbito. Todos os pacientes avaliados no estudo tinham uma boa adesão ao tratamento antirretroviral, além disso, constitui um dos critérios

recomendados pelo Ministério da Saúde para a simplificação da terapia. A adesão terapêutica esta fortemente relacionada com a efetividade terapêutica do tratamento antirretroviral.

Gráfico 1 - Apresentação do Desfecho virológico dos pacientes submetidos aos esquemas terapêuticos antirretrovirais simplificados.



Fonte: Siclom, SISCEL e prontuários médicos (2022). Adaptado por Autora (2023).

Nesse estudo, foi verificado que 10,7% dos pacientes submetidos a esquemas terapêuticos simplificados nomeadamente DTG+3TC já tinham histórico de falha terapêutica prévia. Contudo, 47,5% dos pacientes submetidos a outros esquemas terapêuticos simplificados já tinham histórico de falha terapêutica prévia. No total 20,1% pacientes tinham histórico de falha terapêutica anteriormente. A significância estatística entre as variáveis de esquemas de tratamento antirretroviral simplificado e o histórico de falha terapêutica prévia com o valor do $p < 0,05$.

Tabela 6 - Histórica de falha terapêutica prévia em pacientes submetidos a esquemas TARV simplificados

Esquema ARV Simplificado		Falha Terapêutica prévia $p < 0,05$		Total
		Não	Sim	
DTG+ 3TC	N	159	19	178
	%	89,3	10,7	100
Outros	N	32	29	61
	%	52,5	47,5	100
Total	N	191	48	239
	%	79,9	20,1	100

Outros esquemas Simplificados: DRV/RTV+DTG; ATV/RTV+DTG; DRV/RTV+RAL; ATV/RTV; 3TC+ATV; 3TC+ATV+RTV; DRV/RTV+ETR; LPV/RTV+ 3TC; 3TC+TDF; DRV/RTV; EFZ+DRV/RTV; DTG+ETR;

3TC+ DRV/RTV; 3TC+ RAL e DRV+ RTV + TDF. Teste qui quadrado de Pearson. Valor de $p < 0,05$. Não foram incluídos para a análise estatística os dados ausentes.

8 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que 98% dos pacientes submetidos a esquemas terapêuticos simplificados em 5 anos de seguimento mantiveram a supressão da carga viral com resultados de RNA plasmático ≤ 50 cópias/ml correspondendo a um período mediano de 60,5 semanas (IIQ 29,25-160,25). Estes resultados acompanham a tendência das pesquisas globais como no estudo SALSA, TANGO e o GEMINI 1 e 2, que demonstraram não inferioridade do esquema de dupla terapia e manutenção da supressão virológica em 48, 96 e 144 semanas, respectivamente. Além disso, comparam os esquemas de DTG+3TC com variedade de esquemas antirretrovirais em populações diversificadas e evidenciando a efetividade e otimização da terapia simplificada. (CAHN et al., 2020, LLIBRE et al., 2023 e VAN WYK et al., 2020).

Recentemente, DUEÑAS-GUTIÉRREZ et al., (2023) ,comparou os dados da vida real de duas coortes espanholas multicêntricas de PVHIV tratadas com DTG mais 3TC (SPADE-3) ou RPV (DORIPLEX) como estratégia de switch, não apenas em termos de supressão virológica, segurança e durabilidade, mas também em termos de restauração imunológica. As razões mais frequentes para o início de dupla terapia baseadas em DTG foram simplificação do tratamento/carga de comprimidos ou diminuição do medicamento. As taxas de supressão virológica foram de 96,9%, 97,4% e 99,1% nas semanas 24, 48 e 96, respectivamente. Estes achados fortalecem os resultados desse estudo por serem semelhantes e com um longo período de seguimento.

Dezasseis esquemas terapêuticos antirretrovirais simplificados foram identificados. Desses 74.2% foi o esquema contendo Dolutegravir (DTG) + Lamivudina (3TC), que pode ser explicado por esse esquema ser o mais efetivo e o mais recomendado pelo Ministério da Saúde. Outrossim, a análise primária do estudo FLAMINGO avaliado em 48 semanas, mostrou que os doentes que tomaram dolutegravir uma vez por dia tiveram uma taxa de resposta virológica significativamente mais elevada do que aqueles que tomaram darunavir reforçado com ritonavir uma vez por dia, com tolerabilidade semelhante. Esses achados reafirmam os resultados desse estudo, pelo fato do mesmo avaliar diferentes esquemas terapêuticos e também incluir na sua análise o esquema Darunavir + Ritonavir, apresentando um bom desfecho clínico (CLOTET, 2014).

Os resultados do ensaio clínico randomizado, DUAL que tinham como objetivo de avaliar a não inferioridade terapêutica da estratégia de terapia dupla em comparação com a

terapia tripla ao longo de 48 semanas de terapia indicaram que a combinação de darunavir/ritonavir e lamivudina é tão eficaz como a terapêutica tripla com darunavir/ritonavir e 2 nucleosídeos ou nucleotídeos para a manutenção da supressão virológica em participantes infectados pelo HIV sem resistência ao darunavir ou lamivudina. Na análise primária e 5 análises de sensibilidade apoiaram a não inferioridade da estratégia de terapia dupla (PULIDO et al.; 2017).

O estudo MODAT, avaliou a estratégia de simplificação do tratamento em monoterapia com atazanavir + ritonavir (ATV/r) em pacientes com carga viral HIV-1 < 50 cópias/ml durante pelo menos os três meses anteriores. Os resultados demonstram menor eficácia virológica em comparação com a manutenção da terapia tripla, o que recomendou a suspensão e a inclusão de novos pacientes a partir da semana 48. Tais resultados foram confirmados pelos dados apresentados na semana 96 de seguimento (SPAGNUOLO et al., 2014). Esses achados, fortalecem a necessidade de ser feita a simplificação terapêutica tendo como objetivo a efetividade terapêutica. Por isso, os resultados desse estudo corroboram com o fato de se contemplar mais esquemas terapêuticos que beneficiam o paciente e contribuem na melhoria da qualidade de vida e reduzem o risco de toxicidade.

Os achados desse estudo evidenciam que os 10,7% dos pacientes que foram prescritos DTG+3TC já tiveram histórico de falha terapêutica prévia e 47,5% dos pacientes submetidos a outros esquemas terapêuticos simplificados também já haviam apresentado falha terapêutica anteriormente. No entanto, os ensaios clínicos envolvendo dupla terapia não avaliaram pacientes com histórico de falha terapêutica prévia (CAHN et al, 2020, LLIBRE et al., 2023 e VAN WYK et al., 2020), mas, os achados convergem com os dados da coorte ODOACRE de vida real que evidenciou que 39 % dos participantes do estudo que utilizaram o esquema de DTG+ 3TC já tinham histórico de falha terapêutica antes da simplificação e responderam positivamente a dupla terapia com os resultados estatisticamente significativos e valor de $p < 0,004$ (CICCULO et al., 2019). No estudo de Galizzi e colaboradores, 43,6% dos pacientes submetidos à dupla terapia com dolutegravir+lamivudina apresentaram falha terapêutica prévia. No entanto, para a mudança do esquema TARV para a dupla terapia, em todos os estudos, os pacientes com histórico de FV apresentavam carga viral indetectável, com pelo menos 6 meses de supressão viral e evidenciaram uma manutenção consistente da supressão virológica na maioria dos pacientes (GALIZZI, et al., 2020 e FABBIANI et al, 2021).

Para MATSUDA et al., (2023) que publicaram recentemente um estudo retrospectivo brasileiro com o objetivo de avaliar a supressão viral em esquemas de dupla terapia à base de lamivudina com dolutegravir ou inibidor de protease e os potenciais fatores associados à

falência viral mesmo em pacientes com histórico de falha terapêutica anterior ou disfunção renal em uma situação real evidenciaram que 65 casos tinham genotipagem de resistência a medicamentos para HIV disponível antes do início da dupla terapia. A resistência à lamivudina foi documentada em 5 casos, todos com a mutação de resistência M184V, contudo, a taxa de supressão virológica foi robusta mesmo nos casos de presença de resistência a 3TC ou disfunção renal, contudo, há necessidade de monitoramento desses casos de modo a garantir um longo período de supressão.

Com relação à efetividade imunológica da dupla terapia, a mediana de CD4 foi de 675 (IIQ 478,5-925,25) células/mm³. Esses resultados estão de acordo com aqueles obtidos no ensaio clínico SALSA (LLIBRE et. al, 2023), que avaliou a eficácia e a segurança da mudança de DTG/3TC em comparação com a continuação de vários esquemas de tripla terapia e relatou que a mediana das células CD4 em pacientes submetidos a dupla terapia (DTG+3TC) foi igual aos achados desse estudo, correspondendo a 675 (IIQ 154–2089), demonstrando uma efetividade imunológica em 75% dos participantes com a contagem dos níveis de células LT-CD4 ≥ 500 células/mm³.

Os dados apresentados no estudo destacam que 78,1% dos pacientes já apresentaram RAM a algum ARV e o tenofovir foi o ARV que apresentou maiores notificações de RAM correspondendo a 24,7% e o evento adverso mais notificado foi disfunção renal correspondendo a 18,9%. Esses dados podem estar associados ao fato do tenofovir já ser utilizado há um tempo em esquemas preferenciais e se tornar um dos medicamentos antirretroviral (ARV) mais prescrito, daí a exposição relativamente maior. Três estudos concluíram que o uso prolongado de TDF resulta em declínio da função renal e a deterioração da função renal pode ser tão baixa quanto 13,3 ml/min por 1,73m² após 1 ano de tratamento em grupos tratados com TDF (GALLANT, 2005; MAUSS, 2005 e COOPER RD, 2010).

Um estudo transversal brasileiro envolvendo 213 pacientes recrutados consecutivamente durante um período de 6 meses mostrou que a prevalência de DRC foi de 8% em pacientes tratados com TDF que tinham um risco 2,25 vezes maior de desenvolver DRC do que pacientes não tratados com TDF (IC 95%, 1,02 a 4,95) (MENEZES, 2011).

Às características demográficas desse estudo, evidenciam uma semelhança no perfil das PVHIV no Brasil de acordo com os Boletins epidemiológicos e estudos nacionais. Neste contexto, na variável sexo foi observada a predominância dos pacientes de sexo masculino corroborando com os resultados apresentados no estudo LAMDO, 2022, que comprova um percentual maior em pacientes do sexo masculino ao avaliar a simplificação terapêutica com

lamivudina e dolutegravir em pacientes vivendo com HIV no Ceará (VASCONCELOS et al., 2022 e BRASIL, 2022b).

A partir da disponibilização da TARV combinada, a expectativa e melhoria da qualidade de vida das PVHA aumentaram significativamente (VANCE, 2010). Os resultados desse estudo evidenciam que a mediana de idade foi de 58 anos (IIQ 50-65). Esses resultados convergem com o estudo realizado por Smith e colaboradores, 2015, que desenvolveram um modelo baseado em indivíduos e evidenciou que a idade média dos pacientes que recebem tratamento para o HIV aumentará de 43,9 anos em 2010 para 56,6 anos até 2030. Prevê-se que a proporção de doentes com mais de 50 anos aumente de 28% em 2010 para 73% em 2030. Embora essa alteração da expectativa de vida seja benéfica para as PVHIV, segundo Bernardes et al, 2021, o aumento da sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV trouxe complicações para os cuidados médicos, uma vez que o manejo de doenças crônicas normalmente leva ao problema da polifarmácia. Porém, nesse estudo foi constatado que 89.9% dos pacientes apresentaram alguma comorbidade. No contexto da TARV e do envelhecimento, a presença de comorbidades associadas e, conseqüentemente, a necessidade de múltiplos tratamentos concomitantes constituem os principais desafios (CARDOSO, 2013).

Considerando a importância desse cenário, a individualização da TARV deve ser pensada para os pacientes mais idosos apresentando múltiplas morbidades, além de uma abordagem multidisciplinar. Essa abordagem deve, minimamente, incluir avaliações metabólicas, pressão arterial, função renal, triagem para depressão e avaliação regular da doença hepática em indivíduos coinfectados por hepatite viral com ultrassom e estadiamento de fibrose (RYOM, 2016). Além disso, talvez sejam necessárias avaliações mais amplas ou mais frequentes no processo de acompanhamento de pacientes com infecção pelo HIV e com 50 anos de idade ou mais, ainda que inicialmente não apresentem morbidades associadas (CARDOSO, 2013).

Esse estudo é caracterizado pelo longo tempo de seguimento, inclusão de uma população heterogênea, com múltiplos esquemas terapêuticos simplificados avaliados, o que parece favorecer uma generalização dos resultados.

As principais limitações desse estudo devem-se ao fato dos dados obtidos terem sido através de fontes secundárias, o que dificultou o acesso às informações não registradas nos prontuários, principalmente para aqueles que realizaram exames laboratoriais em redes

particulares e não foram incluídas as informações nos prontuários e também indisponíveis no SISCEL, tendo sido consideradas não especificadas, pois não foram passíveis de recuperação.

9 CONCLUSÃO

Esse estudo permitiu avaliar os desfechos virológicos das PVHIV, submetidas a esquemas terapêuticos de tratamento antirretroviral simplificado. Os resultados corroboram com a literatura demonstrando uma boa resposta da supressão virológica em esquemas simplificado, com boa efetividade imunológica, durante 5 anos de seguimento, fortalecendo a teoria que os esquemas de dupla terapia constituem uma alternativa segura e efetiva mesmo em pacientes com histórico de falha terapêutica prévia. Contudo, são necessários estudos multicêntricos à longo prazo para analisar o histórico de falha terapêutica prévia, bem como, mutações de resistências emergentes do tratamento simplificado, que não foi demonstrado no presente estudo.

REFERÊNCIAS

ALTERTHUM, FLAVIO; RÁCZ, MARIA LUCIA. Microbiologia-Trabulsi Alterthum 6ª Ed.-Ebook.

BACK, David. 2-Drug regimens in HIV treatment: pharmacological considerations. **Germes**, v. 7, n. 3, p. 113, 2017.

BAZIN, Gabriela Ricordi et al. Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 687-702, 2014.

BERGER, Edward A.; MURPHY, Philip M.; FARBER, Joshua M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. **Annual review of immunology**, v. 17, n. 1, p. 657-700, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota Informativa Nº 22/2021-Cgahv/.Dcci/Svs/Ms. Disponível em: <<http://azt.aids.gov.br/>>. Acesso em: 10 de Jan de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de DST/AIDS: Princípios e Diretrizes/Coordenação Nacional de DST e AIDS. 1. ed. Brasília, 1999. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/>>. Acesso em: 25 de Novembro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília (DF); 2013. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/>>. Acesso em: 02 de Mar.2023

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/AIDS. Brasília, 2010. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_assistencia_farmacutica_aids.pdf>. Acesso em: 22 de Fev de 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças – Brasília, 2016. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br>>. Acesso em: 22 de Fev. de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. 2022a. Ministério da Saúde lança campanha contra AIDS focada em prevenção entre jovens — Ministério da Saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para

Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, 2018. 412 p.: il. ISBN 978-85-334-2640-5

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS, 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids>>. Acesso em: 25 Jan. 2023

BRITES, Carlos. Estratégias de troca (switch) na terapia antirretroviral atual. **Bjid: Educação médica continuada**, v. 2, n. 1, p. 24-32, 2016.

BROOKS, Geo F. et al. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg-26**. AMGH Editora, 2014.

CAHN, Pedro et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. **The Lancet**, v. 393, n. 10167, p. 143-155, 2019.

CARDOSO, Sandra Wagner et al. Aging with HIV: a practical review. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, p. 464-479, 2013.

CARTA DE SERVIÇOS AO CIDADÃO. Hospital Das Clínicas. Somos Ensino, Pesquisa E Assistência. 3ª ed. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/hupes-ufba>. Acessado em: 04 de Abril de 2023.

CASTELO FILHO, Adauto; POTT-JUNIOR, Henrique. Simplificação do tratamento antirretroviral combinado na prática clínica. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. 4, p. 107-111, 2016.

CDC- Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia- Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30(21):250-252. Available at : https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm. Accessed: 26th March, 2023.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2014; vol. 26. Available at: <<https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/>>. Published November 2015. Accessed: 26th March, 2023.

CECCATO, Maria das Graças Braga et al. Compreensão de informações relativas ao tratamento anti-retroviral entre indivíduos infectados pelo HIV. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1388-1397, 2004.

CENTO, Valeria; PERNO, Carlo Federico. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 20, p. 228-237, 2020.

CHINEN, Javier; SHEARER, William T. Molecular virology and immunology of HIV infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 110, n. 2, p. 189-198, 2002.

CICCULLO, Arturo et al. Cohort profile: The Observational cohort for the study of Dolutegravir in Antiretroviral Combination REGimens (ODOACRE). **BMJ open**, v. 9, n.

12, p. e029960, 2019. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com>>. Acesso em: 21 de Jan. de 2023.

CLOTET, Bonaventura et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2222-2231, 2014.

COFFIN, John M. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. **Science**, v. 267, n. 5197, p. 483-489, 1995.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (BRASIL). Resolução nº 1.638 de julho de 2002. Define prontuário médico e torna obrigatória a criação da Comissão de Revisão de Prontuários nas instituições de saúde. Brasília: Diário Oficial União, 9 ago. 2002. p. 184-185.

COOPER, D. A. Tindall B. Wilson EJ. Imrie AA. Penny R. Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. **J Infect Dis**, v. 157, p. 889-96, 1988.

COOPER, Ryan D. et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 51, n. 5, p. 496-505, 2010.

CORTES, Soraya Maria Vargas. Construindo a possibilidade da participação dos usuários: conselhos e conferências no Sistema Único de Saúde. **Sociologias**, p. 18-49, 2002.

COUTINHO, Maria Fernanda Cruz; O'DWYER, Gisele; FROSSARD, Vera. Tratamento antirretroviral: adesão e a influência da depressão em usuários com HIV/AIDS atendidos na atenção primária. **Saúde em debate**, v. 42, p. 148-161, 2018.

CROWELL, Trevor A. et al. Acute retroviral syndrome is associated with high viral burden, CD4 depletion, and immune activation in systemic and tissue compartments. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 10, p. 1540-1549, 2018.

CSLI. Criteria for Laboratory Testing and Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection. Approved Guideline. CSLI document M53-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011. Disponível em: <https://clsi.org/media/1442/m53a_sample.pdf>. Acesso em: 14 de Janeiro de 2023

DE BRITO, MONIQUE ARAÚJO. QSAR-3D de inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV-1: estudos independente e dependente da enzima. 2008.

DE OLIVEIRA COSTA, Juliana et al. Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento antirretroviral em dose fixa combinada na perspectiva do Sistema Único de Saúde. 2019.

DE SOUSA, Afra Suelene; KANTORSKI, Luciane Prado; BIELEMANN, Valquíria de Lourdes Machado. A AIDS no interior da família: percepção, silêncio e segredo na convivência social. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 26, n. 1, p. 1-9, 2004.

Department of Health and Human Services (DHHS). AIDS Info: Clinical Guidelines portal. 2010. Available at: <<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>>.

DIAHV - Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, AIDS e das Hepatites Virais; Secretaria de Vigilância em Saúde; Ministério da Saúde. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). 2017.

DUEÑAS-GUTIÉRREZ, Carlos et al. Efficacy and Safety of Two-Drug Regimens with Dolutegravir plus Rilpivirine or Lamivudine in HIV-1 Virologically Suppressed People Living with HIV. **Viruses**, v. 15, n. 4, p. 936, 2023.

FABBIANI, Massimiliano et al. Efficacy and durability of two-vs. three-drug integrase inhibitor-based regimens in virologically suppressed HIV-infected patients: Data from real-life ODOACRE cohort. **HIV medicine**, v. 22, n. 9, p. 843-853, 2021.

FERREIRA, Roberta Costa Santos; RIFFEL, Alessandro; SANT'ANA, Antônio Euzébio Goulart. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, p. 1743-1755, 2010.

FIOCRUZ. O vírus da AIDS 20 anos depois: A epidemia da AIDS através do tempo. 2017. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/linhadotempo>> Acesso em: 19 de Fev. de 2022.

FLETCHER, Robert H. Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais, 5^a ed – Porto Alegre. Editora: Artmed, 2014. ISBN-10: 8582710674. ISBN- 13: 978-8582710678.

FOCACCIA, Roberto; VERONESI, Ricardo. Tratado de infectologia. **Rio de Janeiro: Atheneu**, p. 984-989, 2005. ISBN: 9788538806486.

FORATTINI, Oswaldo Paulo. AIDS e sua origem. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, p. 153-156, 1993.

GALIZZI, Nadia et al. Retrospective study on the outcome of two-drug regimens based on dolutegravir plus one reverse transcriptase inhibitor in virologically-suppressed HIV-infected patients. **International journal of antimicrobial agents**, v. 55, n. 3, p. 105893, 2020.

GALLANT, Joel E. et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 8, p. 1194-1198, 2005.

GALVÃO, Jane. A política brasileira de distribuição e produção de medicamentos antirretrovirais: privilégio ou um direito?. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, p. 213-219, 2002.

GERETTI, Anna Maria. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. **Current opinion in infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2006.

GOERING, R. V. Microbiologia Médica de MIMS. 2014.

GOMES, Antonio Marcos Tosoli; SILVA, Érika Machado Pinto; OLIVEIRA, Denize Cristina de. Representações sociais da AIDS para pessoas que vivem com HIV e suas interfaces cotidianas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 19, p. 485-492, 2011.

GOODMAN E GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. Organizadores,

Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann; [tradução: Augusto Langeloh, et al]. 12. Ed. Porto Alegre, 2012.

GREENE, Warner C.; PETERLIN, B. Matija. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. **Nature medicine**, v. 8, n. 7, p. 673-680, 2002.

HEMELAAR, J. et al. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. **AIDS** 20. **W13–W23**, 2006.

HIDALGO-TENORIO, Carmen et al. DOLAMA study: effectiveness, safety and pharmaco-economic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients. **Medicine**, v. 98, n. 32, 2019.

HIDALGO-TENORIO, Carmen et al. Rildo: Real-World Multicenter Study on the Effectiveness and Safety of Single-Tablet Regimen of Dolutegravir plus Rilpivirine in Treatment-Experienced People Living with HIV. **Viruses**, v. 14, n. 12, p. 2626, 2022.

HOFFMANN C, ROCKSTROH JK. 2015. HIV 2015/2016. Hamburg, Germany: Medizin Fokus Verlag. Disponível em: <www.hivbook.com>. Acesso em: 05 de Fevereiro de 2023.

ICTV - International Committee On Taxonomy Of Viruses. Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses. The Online (10th) Report of the ICTV, 2022. Disponível em: <<https://ictv.global/taxonomy>>.

KARED, Hassen et al. HIV-specific regulatory T cells are associated with higher CD4 cell counts in primary infection. **AIDS (London, England)**, v. 22, n. 18, p. 2451, 2008.

KASSUTTO, Sigall et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. **Clinical infectious diseases**, v. 42, n. 7, p. 1024-1031, 2006.

LLIBRE JM, Hung CC, BRINSON C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. **Lancet**. 2018; 391(10123): 839–49

LLIBRE JM, BRITES C, et. al. Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1): Week 48 Results From the Phase 3, Noninferiority SALSA Randomized Trial. 2023.

LOYOLA, Maria Andréa. Medicamentos e saúde pública em tempos de AIDS: metamorfoses de uma política dependente. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 763-778, 2008.

MARQUES, Maria Cristina da Costa. Health and power: the political emergence of AIDS/HIV in Brazil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 9, p. 41-65, 2002.

MATSUDA EM, CAMPOS IB, de Oliveira IP, Colpas DR, López-Lopes GIS, Chiavegato VO, Brígido LFM. Lamivudine-based two-drug regimens with dolutegravir or protease inhibitor: Virological suppression in spite of previous therapy failure or renal dysfunction.

Braz J Infect Dis. 2023.

MAUSS, S., BERGER, F. and SCHMUTZ, G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *Aids*, 19 (1), pp.93-95,2005.

MAY MT, et al., UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014.

MCLEOD, Gavin X.; HAMMER, Scott M. Zidovudine: five years later. **Annals of Internal Medicine**, v. 117, n. 6, p. 487-501, 1992.

MELLORS, John W. et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. **Science**, v. 272, n. 5265, p. 1167-1170, 1996.

MENEZES, Andreia M. et al. Prevalence and risk factors associated to chronic kidney disease in HIV-infected patients on HAART and undetectable viral load in Brazil. **PLoS one**, v. 6, n. 10, p. e26042, 2011.

MITSUYA, Hiroaki et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 82, n. 20, p. 7096-7100, 1985.

National AIDS Control Organization (2021). National Guidelines for HIV Care and Treatment, 2021. New Delhi: NACO, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India.

NIU, Manette T.; STEIN, Daniel S.; SCHNITTMAN, Steven M. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. **Journal of Infectious Diseases**, v. 168, n. 6, p. 1490-1501, 1993.

PAULA, Adelzon Assis de et al. Perfis de mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS: comparação entre o Rio de Janeiro e as demais unidades da federação entre 1999 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

PULIDO, Federico et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine vs triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of human immunodeficiency virus type 1 viral suppression: randomized, open-label, noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 12, p. 2112-2118, 2017.

REIS, Roberto Silveira. Panorama patentário dos medicamentos antirretrovirais no Brasil. **Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 2012.

RIBERA, Esteban. New dual combination of dolutegravir-rilpivirine for switching to maintenance antiretroviral therapy. **AIDS Rev**, v. 20, n. 4, p. 179-186, 2018.

RIDZON, Renée et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 13, p. 919-922, 1997.

ROBB, Merlin L. et al. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2120-2130, 2016.

ROSENBERG, Nora E. et al. How can we better identify early HIV infections? **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 10, n. 1, p. 61, 2015.

RYOM, Lene et al. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. **HIV medicine** v. 17, n. 2, p. 83-88, 2016.

SCHAURICH, Diego; COELHO, Débora Fernandes; MOTTA, Maria da Graça Corso Da. A cronicidade no processo saúde-doença: repensando a epidemia da AIDS após os antirretrovirais. **Revista Enfermagem UERJ. Rio de Janeiro. Vol. 14, n. 3 (jul./set 2006), p. 455-462**, 2006.

SMIT, Mikaela et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. **The Lancet infectious diseases**, v. 15, n. 7, p. 810-818, 2015.

SORIANO, Vicente et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. **Expert opinion on drug safety**, v. 16, n. 8, p. 923-932, 2017.

SOUSA, Artur Iuri Alves de, PINTO JÚNIOR, Vitor Laerte. Análise espacial e temporal dos casos de AIDS no Brasil em 1996-2011: áreas de risco aumentado ao longo do tempo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 467-476, 2016.

SPAGNUOLO V, GALLI L et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: 96-week analysis results of the MODAT study. *J Int AIDS Soc.* 2014.

STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 22, p. 2283-2296, 2006.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. Doenças microbianas dos sistemas urinário e reprodutor. **Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. Tradução Roberta Marchiori Martins. Porto Alegre: Artmed**, 2017.

UNAIDS. IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS; 2022a. Disponível em: <<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/>>. Acesso em: 23 de Jan. de 2023.

UNAIDS. Joint United Nations Programme-UNAIDS on HIV/AIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet — 2022b. Disponível em: <<https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>>. Acesso em: 23 de Jan. de 2023

VALLARI, Ana et al. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. **Journal of virology**, v. 85, n. 3, p. 1403-1407, 2011.

VAN WYK, Jean et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose 2-drug regimen vs continuing a tenofovir alafenamide-based 3-or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1: phase 3, randomized, noninferiority TANGO Study. **Clinical Infectious Diseases**,

v. 71, n. 8, p. 1920-1929, 2020.

VANCE, David E. Aging with HIV: Clinical considerations on an emerging population. **The American journal of nursing**, v. 110, n. 3, p. 42, 2010.

VASCONCELOS, Melina Maria Loiola Melo et al. Simplificação terapêutica com lamivudina e dolutegravir em pacientes vivendo com HIV no Ceará (Estudo LAMDO). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e59711932251-e59711932251, 2022.

VILLARINHO, Mariana Vieira et al. Políticas públicas de saúde face à epidemia da AIDS e a assistência às pessoas com a doença. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 66, p. 271-277, 2013.

YANG, Yi e WEST-STRUM, Donna. Compreendendo a Farmacoe epidemiologia; tradução: Celeste Inthy; Revisão Técnica: Sotero S. Mengue-Porto Alegre, 2013