

1INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO

FIGUEIRA – IMIP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTU SENSO*

DOUTORADO EM SAÚDE INTEGRAL

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TERAPIA

ANTIRRETROVIRAL CONTENDO

LOPINA VIR/RITONAVIR, ATAZANAVIR/RITONAVIR,

EFAVIRENZ OU DOLUTEGRAVIR COMO PRIMEIRA

LINHA DE TRATAMENTO EM ADULTOS VIVENDO

COM HIV

MARINA GABRIELLA PEREIRA DE ANDRADA MAGALHÃES

RECIFE

2019

MARINA GABRIELLA PEREIRA DE ANDRADA MAGALHÃES

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL CONTENDO
LOPINA VIR/RITONAVIR, ATAZANAVIR/RITONAVIR,
EFAVIRENZ OU DOLUTEGRAVIR COMO PRIMEIRA
LINHA DE TRATAMENTO EM ADULTOS VIVENDO
COM HIV**

Tese apresentada à Pós-graduação em Saúde Integral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Saúde Integral.

LINHA DE PESQUISA: Estudos epidemiológicos clínicos e cirúrgicos na saúde do adulto

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar

COORIENTADOR: Prof. Dr. Edvaldo da Silva Souza

RECIFE

2019

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Ficha Catalográfica BAB-044/2019
Elaborada por Túlio Revoredo CRB-4/2078

M188e Magalhães, Marina Gabriella Pereira de Andrada

Efetividade e segurança da terapia antirretroviral contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz ou dolutegravir como primeira linha de tratamento em adultos vivendo com HIV / Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães. Orientador: Luiz Cláudio Arraes de Alencar. Coorientador: Edvaldo da Silva Souza – Recife: Do Autor, 2019.

150 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2019.

1. Infecções por HIV. 2. Antirretrovirais. 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. I. Alencar, Luiz Cláudio Arraes de: orientador. II. Souza, Edvaldo da Silva: coorientador. III. Título.

CDD 616.9792

DEDICATÓRIA

*À minha mãe, Jacinta Marques de Andrada pelo exemplo
e pela luta incansável pela minha educação e dedicação
à família.*

AGRADECIMENTOS

O encerramento dessa etapa da minha formação acadêmica, conquistada com enorme esforço, se deve, em grande medida, ao apoio que encontrei em tantas pessoas com quem tive a honra e o prazer de conviver.

Primeiramente agradeço a Deus, que me ampara nos momentos de incerteza e para o qual entrego diariamente o meu futuro e a minha mãe que sempre investiu, sem reservas, na minha educação; me ensinou a ter humildade, compromisso e honestidade, lições que me permitiram crescer como pessoa e profissional.

A Julia Magalhães, minha melhor amiga e companheira em toda essa jornada e nas que virão. Obrigada pela paciência e incentivo, por entender que eu não conseguiria realizar meu sonho sem sacrificar as poucas horas livres diversas vezes.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Arraes, pelo apoio e generosidade que me recebeu e por me apresentar ao grupo do Departamento de Genética da Universidade Federal de Pernambuco, onde pude participar de outras pesquisas e conhecer excelentes pesquisadores, especialmente Dr. Rafael Guimarães, Dr. Sérgio Crovella e Dr. Antônio Coelho. Ao meu coorientador, Prof. Dr. Edvaldo Souza, que aceitou me conduzir, me orientar e me guiou pra que eu pudesse evoluir academicamente.

Ao IMIP, onde foi possível me beneficiar desta oportunidade acadêmica; aos meus professores, Prof. Dr. João Guilherme, Prof. Dr. José Eulálio, Prof. Dr. Malaquias Batista e Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Duarte; meus colegas do doutorado, os quais tenho admiração e carinho e as funcionárias da pós-graduação, Christina e Diana, sempre dispostas a nos ajudar.

Um agradecimento especial a toda equipe e pacientes do Serviço de Atendimento Especializado Hospital-Dia Engenheiro Manoel Figueira. Agradeço por todo o suporte

dado por Dasyanne diante de todas as minhas necessidades, a anuência de Dra. Gerlane, as conversas e o apoio constante dos infectologistas, ao pessoal administrativo, enfermagem e de laboratório, Erci, Bárbara, Daniele, Sandra, Vilma, Ana, Edvania e Solange, por me receberem tão bem no seu espaço de trabalho.

Aos meus colegas da Emergência pediátrica e Centro de Terapia de Queimados do Hospital da Restauração que me incentivaram na busca dessa conquista, especialmente Nayara Cabral, Rita Tenório, Zilvanzita Brito e Elizabete Macedo.

Aos meus amigos e amados infectologias, Dr. Tomaz Albuquerque (meu companheiro de estrada) e Dr. Moacir Jucá. Foi pelo aprendizado dos sete anos trabalhando com vocês que me apaixonei pelo estudo das doenças infecciosas. À minha amiga, Dra. Livia Medeiros, que me ajudou desde o princípio dessa caminhada, sua amizade foi fundamental para mim em tantos momentos nesses anos.

Ao amigo, Dr. Breno Farah pelo apoio desde o mestrado, sempre disposto a me ajudar com a complexa estatística. O carinho e a gratidão por você sempre existirão.

Aos meus familiares: avó, tios e primos. Todos contribuíram para o meu crescimento pessoal e formação. Especialmente ao meu primo, Dr. Paulo André, maior incentivador para a minha candidatura ao doutorado e à minha vida acadêmica.

Às minhas amigas da vida inteira (e suas famílias) Isabel Brandão e Margareth Melo, parte ativa na construção do meu caráter, que mesmo distantes sempre estiveram (e estarão) ao meu lado. Obrigada por compreenderem minha ausência.

Dedico um agradecimento especial pelo financiamento concedido pela CAPES, possibilitando dedicação ao doutorado e intercâmbio com a Universidade de Southampton, Inglaterra, permitindo-me o contato com Dra. Geraldine Clough que me recebeu de maneira muito generosa. Que os nossos governantes tenham a compreensão do valor e urgência da educação em todos os seus níveis para os brasileiros.

“A Aids faz as pessoas falarem em sussurros –como se estivessem diante do terrível do vergonhoso. Por mais longos e divergentes que sejam os seus caminhos todos conhecem a sua filiação: nasceu de dois amantes abraçados, num abraço de amor amaldiçoado e proibido. Lugar de segredo, deveria ter permanecido fechado, como um quarto proibido. Todos temos um quarto secreto, onde ninguém deve entrar: mora ali a nossa intimidade mais profunda, que nenhum olhar deve contemplar. Por isso nos cobrimos de roupas, para proteger a nossa nudez dos olhos cruéis dos estranhos. Mas a doença arromba a porta e transforma a intimidade numa sala de museu, aberta à visita pública. E quando isso acontece, aquilo que foi vivido como paixão se transforma em pornografia. A pornografia não está no abraço, mas nos muitos olhos que o contemplam, como espetáculo”.

Rubem Alves

“É preciso ter caos e frenesi dentro de si para dar à luz uma estrela dançante”

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Introdução: o principal objetivo da terapia antirretroviral (TARV) é alcançar e sustentar a supressão viral, além de prevenir a progressão para a aids. Entretanto, o HIV pode se tornar resistente aos antirretrovirais (ARV) e estas drogas também podem apresentar perfis de toxicidade que afetam o risco e/ou controle de comorbidades e a adesão ao tratamento, fazendo-se necessário monitoramento constante dessas alterações. Nesta tese estão apresentados dois estudos. **Objetivo:** Avaliar a efetividade e segurança da TARV contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz ou dolutegravir como primeira linha de tratamento em adultos com infecção pelo HIV, acompanhados em um serviço de referência em Pernambuco, de 1996 a 2018. **Método:** foram realizados dois estudos observacionais retrospectivos por meio da análise de prontuários e sistema de informação laboratorial de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, acompanhados em um serviço de atendimento especializado no Recife, Pernambuco, Brasil. **Resultados do primeiro estudo:** foram avaliados 264 pacientes que iniciaram a TARV entre 1996 e 2018, para os quais os regimes de contendo LPV/r, ATV/r, EFV e DTG foram efetivos na supressão viral (87,3%) e no aumento dos linfócitos T CD4⁺ (LT CD4⁺), acima de 500 células/mm³ em 63,0% dos pacientes. Em relação aos efeitos adversos, pelo menos uma reação adversa relacionada à TARV ocorreu em 38,0% dos pacientes e pode-se verificar que os pacientes que utilizaram esquemas contendo DTG apresentaram menor risco de efeitos adversos comparado aos demais ARVs (RR 0,11, IC95% [0,04 – 0,29], p < 0,001). **Resultados do segundo estudo:** foram avaliados 1359 indivíduos durante um período de 15 anos (2000 a 2015) e foi observada uma prevalência de 32,8% de falha virológica. Os regimes ARV contendo inibidores da protease obtiveram falha entre 30% e 40%, enquanto os regimes contendo inibidores da transcriptase reversa não análogos do nucleosídeo falharam de 18% a 45% das vezes. A maioria dos pacientes genotipados apresentou resistência ao tratamento com nevirapina (72,7%), EFV (68,2%) e lamivudina (65,2%). Em contraste, apenas 4,6% dos pacientes apresentaram resistência ao LPV/r e 9,1% apresentaram resistência ao ATV/r. Dos pacientes que apresentaram falha virológica, apenas 20,9% teve a genotipagem realizada. **Conclusão:** Os ARV estudados apresentaram efetividade terapêutica semelhante, entretanto, o DTG demonstrou uma tolerabilidade superior aos ARV preconizados anteriormente nas recomendações brasileiras. Contudo, ambos os estudos evidenciaram que a adesão ao uso da TARV foi um fator de proteção independente para a efetividade do tratamento.

Palavras-chave: infecções por HIV, antirretrovirais, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos

ABSTRACT

Introduction: The main goal of antiretroviral therapy (ART) is to achieve and sustain viral suppression and prevent progression to AIDS. However, HIV can become antiretroviral (ARV) resistant and may also have toxicity profiles that affect the risk and / or control of comorbidities and adherence to treatment, requiring constant monitoring of these changes. In this thesis two studies are presented. **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of ART containing lopinavir / ritonavir, atazanavir / ritonavir, efavirenz or dolutegravir as a first line of treatment in HIV-infected adults followed up at a referral service in Pernambuco from 1996 to 2018. **Method:** Two retrospective observational studies were conducted through analysis of medical records and laboratory information system of adult individuals living with HIV-1, followed up at a specialized care service in Recife, Pernambuco, Brazil. **Results of the first study:** 264 patients who started ART between 1996 and 2018 were evaluated for whom the regimens containing LPV / r, ATV / r, EFV and DTG were effective in viral suppression (87.3%) and increased CD4⁺ T lymphocytes (CD4⁺), above 500 cells / mm³ in 63.0% of patients. Regarding adverse effects, at least one ART-related adverse reaction occurred in 38.0% of the patients and we can see that ART DTG presented a lower risk of adverse effects compared to the other ARVs (RR 0.11, 95% CI [0.04 - 0.29], p <0.001). **Results of the second study:** 1359 individuals were evaluated over a 15-year period (2000-2015) and a 32.8% prevalence of virologic failure was observed. ARV regimens containing protease inhibitors failed between 30% and 40%, while regimens containing non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors failed 18% to 45% of the time. Most patients who underwent viral genotyping showed resistance to nevirapine (72.7%), EFV (68.2%) and lamivudine (65.2%) treatment. In contrast, only 4.6% of patients had resistance to LPV / r and 9.1% had resistance to ATV / r. Of the patients with virologic failure, only 20.9% had genotyping performed. **Conclusion:** The studied ARVs presented similar therapeutic effectiveness; however, the DTG showed a higher tolerability to the ARVs previously recommended in the Brazilian recommendations. However, both studies showed that adherence to ART use was an independent protective factor for treatment effectiveness.

Key Words: HIV Infections, Antiretrovirals, Adverse Effects and Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions

SUMÁRIO

	Página
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Contexto histórico da infecção pelo HIV.....	2
1.2 Epidemiologia da infecção pelo HIV.....	4
1.3 Aspectos biológicos e ciclo de vida do HIV.....	7
1.4 O curso clínico da infecção pelo HIV.....	11
1.5 Terapia antirretroviral.....	15
1.6 Resistência viral.....	20
1.7 Falhas terapêuticas	28
1.8 Toxicidade e efeitos adversos resultantes do uso de antirretrovirais.....	31
II HIPÓTESES.....	35
III OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo geral	36
3.2 Objetivos específicos	36
IV METODOLOGIA.....	37
4.1 Desenho do estudo	37
4.2 Local do estudo.....	37
4.3 População do estudo.....	38
4.4 Critérios de elegibilidade.....	38
4.5 Amostra.....	39
4.6 Coleta de dados.....	40
4.7 Análise estatística.....	45
5.7 Considerações éticas.....	46
V RESULTADOS.....	48

6.1. Primeiro artigo.....	49
6.2. Segundo artigo.....	79
VI CONCLUSÃO.....	102
VII REFERÊNCIAS.....	103
ANEXOS.....	119
APÊNDICES	131

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
ARV	Antirretroviral
AZT	Azidotimidina ou Zidovudina
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CI	<i>Confidence interval</i>
CRF	Forma recombinante circulante (do inglês <i>Circulating Recombinant Form</i>)
CV RNA HIV-1	Quantificação da concentração de RNA do HIV-1 no plasma
DCV	Doença Cardiovascular
DRM	Mutação de Resistência a Medicamentos
EVG	Elvitegravir
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
FACEPE	Fundação de amparo à ciência e tecnologia de Pernambuco
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GALT	Tecido linfoide associado a mucosa intestinal
GEE	Equações de Estimações Generalizadas
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Efetiva (do inglês <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HIVDR	Resistência a medicamentos para o HIV

HSH	Homens que fazem sexo com homens
HTLV	Vírus linfotrópico da célula T humana
IE	Inibidor de entrada
IF	Inibidor de fusão
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
IN	Integrase
INI	Inibidor de integrase
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
INSTI	<i>Integrase inhibitor</i>
IP	Inibidor de protease
IP/r	Inibidor de protease com reforço de ritonavir
IQR	Índice de amplitude interquartil
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IRCCS	<i>Institute for Maternal and Child Health</i>
LIKA	<i>Laboratory of Immunopathology Keizo Asami</i>
LT CD4 ⁺	Linfócitos T CD4 ⁺
MS	Ministério da Saúde
MPR	<i>Medication possession ratio</i>
NNRTI	<i>Non-Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor</i>
NRTI	<i>Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	<i>Odds ratios</i>
PCR	Proteína C reativa
PEP	Profilaxia pós-exposição

PR	Protease
PVL	<i>Plasma viral load</i>
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV/aids
RAL	Raltegravir
RF	Formas recombinantes (do inglês <i>Recombinant Forms</i>)
RMR	Região Metropolitana de Recife
RR	Risco relativo
SAE/HD	Serviço de Atendimento Especializado Hospital-Dia Engenheiro Manoel Figueira
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGI	Trato Gastrointestinal
TR	Transcriptase reversa
UDI	Usuários de drogas ilícitas
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
URF	Forma recombinante única (do inglês <i>Unique Recombinant Form</i>)

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Representação esquemática da estrutura do HIV – 1	09
Figura 2. História natural de infecção pelo HIV não tratada e após a TARV	11
Figura 3. Principais alvos das drogas antirretrovirais no ciclo de replicação do HIV..	16

PRIMEIRO ARTIGO

Figura 1. Fluxograma de captação de participantes para o estudo.	72
--	-----------

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Antirretrovirais presentes no Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, Brasil, 2018	17
Quadro 2. Evolução dos esquemas de primeira linha dos antirretrovirais de acordo com protocolos internacionais e brasileiro.	18
Quadro 3. Toxicidade e efeitos adversos relatados por classe e antirretrovirais.....	32
Quadro 4. Descrição das variáveis, fonte dos dados e categorias dos dados epidemiológicos avaliados dos indivíduos portadores de HIV incluídos na pesquisa.....	42
Quadro 5. Descrição das comorbidades pré-existentes que foram avaliadas nos prontuários dos indivíduos portadores de HIV incluídos na pesquisa.....	44

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Classificação dos diferentes tipos de progressão para aids.....	14
Tabela 2. Recomendações de esquema de primeira linha de antirretrovirais disponíveis e situações de uso	19

PRIMEIRO ARTIGO

Tabela 1. Comparação das características sociodemográficas e comorbidades dos pacientes de acordo com o antirretroviral utilizado. Recife, Brasil, 2019.....	73
Tabela 2. Características relacionadas a terapia antirretroviral, clínicas e laboratoriais dos pacientes antes do início do tratamento e no último exame laboratorial realizado em uso do antirretroviral. Recife, Brasil, 2019..	74
Tabela 3. Prevalência dos efeitos adversos por antirretroviral. Recife, Brasil.....	76
Tabela 4. Análise multivariada bruta e ajustada dos fatores associados a efetividade da TARV (n=264).....	77
Tabela 5. Análise multivariada bruta e ajustada dos fatores associados aos efeitos adversos associados a TARV (n=264).....	78

SEGUNDO ARTIGO

Table 1. Summary of patients' characteristics and stratification according to virologic response (failure or suppression) and statistical comparisons (categoric variables).	91
Table 2. Summary of patients' characteristics and stratification according to virologic response (failure or suppression) and statistical comparisons (quantitative variables)..	93
Table 3. Prevalent HIV-1 subtypes among virologic failure patients to whom viral genotyping was requested.....	93
Table 4. Significant mutations for antiretroviral resistance and number of detections among virologic failure patients with viral genotyping available (n=66).	94
Table 5. Antiretroviral, coformulation or combination resistance interpretation according to viral genotyping (n=66).	96
Table 6. Logistic regression multivariate model for prediction of virologic failure occurrence.....	97

I. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), especialmente do HIV-1, tornou-se um marco na história da humanidade e, com o advento da terapia antirretroviral (TARV), passou a ser uma doença crônica manejável¹⁻³. Desde 1996, a TARV consiste na combinação de no mínimo três drogas antirretrovirais, pertencentes a pelo menos duas classes terapêuticas distintas. O objetivo da TARV é suprimir a replicação viral, permitindo a recuperação do sistema imunológico, impedindo a progressão da imunodeficiência, reduzindo a morbidade e mortalidade das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV)⁴⁻⁶.

Os guias de tratamento ao redor do mundo, inclusive do Brasil, passaram a recomendar, em 2013, o oferecimento da TARV o mais breve possível após o diagnóstico (“testar e tratar”), sobretudo devido à supressão da concentração de RNA do HIV-1 no plasma nos indivíduos em uso do antirretroviral, o que leva à redução da transmissibilidade do vírus, mesmo em caso de ausência ou falha de métodos de prevenção, como o uso do preservativo. Ou seja, pacientes em tratamento adequado têm menor possibilidade de transmitir o vírus a outras pessoas^{7,8}.

Alguns obstáculos precisam ser transpostos para atingir um nível ideal de cobertura de tratamento da infecção pelo HIV. Além dos aspectos sociais da epidemia, há aqueles relacionados à biologia e à história natural da infecção e do uso dos medicamentos. Por exemplo, alguns pacientes sofrem com os efeitos adversos relacionados à TARV, afetando sua qualidade de vida e levando à má adesão. Isso pode dificultar a supressão viral (falha virológica), o que favorece a emergência de variantes

genéticas resistentes aos antirretrovirais, comprometendo o tratamento e exigindo a troca do esquema terapêutico^{9,10}.

Há ainda a possibilidade do alcance da supressão viral, porém esta pode não vir acompanhada da recuperação dos níveis de linfócitos T CD4⁺ (LT CD4⁺), o que é chamado de falha imunológica. De fato, indivíduos em falha imunológica têm um prognóstico pior quando comparado aos com sucesso imunológico, estando em maior risco de desenvolver comorbidades não relacionadas ao HIV/aids, como síndromes metabólicas, doenças cardiovasculares (DCV), dentre outras. Estudos têm demonstrado a relação entre o HIV e o risco aumentado de desenvolver DCV, como, por exemplo, doença coronariana e doença aterosclerótica^{11,12}.

O Ministério da Saúde estima investir 1,65 bilhões de reais em medicamentos antirretrovirais e no tratamento de infecções sexualmente transmissíveis em 2019¹³. Por isso, esforços são necessários para melhorar o conhecimento sobre o potencial impacto dessas drogas na saúde das PVHIV e a vigilância contínua de sua efetividade e segurança é fundamental. A detecção precoce da falha ao tratamento e dos seus efeitos adversos são cruciais para a adesão e manutenção da terapia de primeira linha, bem como para manter a sustentabilidade dos programas nacionais em países em desenvolvimento, já que uma boa tolerabilidade à TARV reduz custos⁸.

1.1 Contexto histórico da infecção pelo HIV

Os primeiros relatos do HIV surgiram na década de 1980, porém, amostras de sangue coletadas na África em 1959 já demonstravam indícios de infecção pelo vírus¹⁴. O primeiro contato do homem com o vírus possivelmente ocorreu devido à contaminação direta com sangue de primatas não humanos, durante atividades de caça¹⁵. A aids teve suas primeiras descrições através do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC)

dos Estados Unidos em 1981, que reportou a presença de pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes referido como *Pneumocystis carinii*) em cinco homens homossexuais jovens, até então saudáveis¹⁶. O agente etiológico confirmado em 1983 tratava-se de um retrovírus e recebeu a denominação de vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹⁷⁻¹⁹.

O HIV foi identificado também em usuários de drogas injetáveis e em pessoas que receberam transfusões sanguíneas, confirmando que a transmissão poderia ocorrer por meio do contato sexual (vaginal, anal e oral), por transfusões de sangue contaminado, por compartilhamento de agulhas e objetos cortantes e também de mãe para filho durante a gravidez, parto e amamentação, sendo essa forma chamada transmissão vertical²⁰. Em 1985, o desenvolvimento do teste para diagnóstico sorológico (ensaio de imunoabsorção enzimática, ELISA), permitiu a apreciação do espectro epidemiológico e da evolução da infecção pelo HIV, conscientizando a comunidade médica mundial para a dimensão do problema e do seu potencial de crescimento²¹.

Em 1987, foi iniciado o uso do primeiro antirretroviral da classe dos inibidores da transcriptase reversa análoga de nucleosídeo (ITRN), chamado de azidotimidina ou zidovudina (AZT)²². O uso de apenas um antirretroviral na forma de monoterapia melhorou a qualidade de vida das PVHIV, mas demonstrou pequeno impacto na sobrevivência, mostrando-se ineficaz para obter a supressão da replicação viral, devido à resistência do vírus com o tempo de uso da medicação. Com isso, foram desenvolvidos e aprovados outros ITRNs, como a didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, que foram usados em substituição ao AZT ou em terapia dupla, a partir de 1992, na busca de uma resposta terapêutica mais eficiente²³.

Dessa forma, com a evolução dos fármacos desenvolvidos concomitantemente com a evolução dos exames de quantificação da concentração de RNA do HIV-1 no

plasma, comumente chamada de carga viral do RNA do HIV-1 (CV RNA HIV-1), permitiu-se demonstrar a supressão viral com as terapias utilizadas, emergindo o conceito da terapia antirretroviral altamente efetiva (HAART), em 1996. Essa, por sua vez, é caracterizada pela combinação de três drogas antirretrovirais, com alvos distintos no ciclo de replicação viral, pois as chances do vírus se tornar resistente a três drogas simultaneamente são reduzidas, efetivamente melhorando o prognóstico de pacientes, promovendo queda da CV RNA HIV-1 e recuperação do sistema imune^{5,6,24}.

No entanto, a TARV não é capaz de erradicar o vírus e a replicação viral se recupera rapidamente quando o tratamento é descontinuado, devido à existência dos reservatórios virais. Entre as limitações da TARV, estão a dificuldade de adesão diante de esquemas contendo grande quantidade de comprimidos por dia, a necessidade de uso contínuo, adesão estrita (que tem elevados custos monetários e por isso acesso difícil, principalmente nos países em desenvolvimento) e a ocorrência de efeitos colaterais. Ademais, o abuso do álcool e substâncias, depressão e desemprego, também são determinantes na má adesão entre as PVHIV e contribuem para o aumento do número de infectados e para a transmissão de cepas virais resistentes^{10,25}.

1.2 Epidemiologia da infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV é um dos principais motivos de morte por doenças infecciosas no Brasil e no mundo, possuindo o *status* de vírus pandêmico^{26,27}. No mundo, aproximadamente 32 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à aids, das 74,9 milhões de pessoas afetadas desde o início da epidemia, nos anos 1980²⁸. Atualmente, existem cerca de 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV e, destes, cerca de 8,1 milhões não sabiam que estavam vivendo com o HIV²⁸.

Desde 2010, existe uma tendência de queda no número de novas infecções no mundo, tendo reduzido em 16% o número de novos casos da doença, entre 2010 e 2018. Em 2018, 1,7 milhões de indivíduos foram infectados no mundo, contra 2,1 milhões em 2010. Em relação ao número de mortes associadas ao HIV, houve uma queda de aproximadamente 55%, entre os anos de 2004 e 2018. Estima-se que 770 mil pessoas no mundo tenham morrido em 2018 contra 1,7 milhões em 2004. A África continua sendo o continente mais afetado pela doença, com 2 milhões de novas infecções, 478 mil mortos em 2018 e 25,8 milhões de africanos vivendo com a infecção pelo HIV^{26,28}.

No Brasil, apesar de existir um dos programas mais avançados de distribuição medicamentosa para profilaxia e tratamento de aids mundialmente reconhecido, existem apenas aproximadamente 77% das PVHIV recebendo a TARV²⁹, o número de novos casos corresponde a 61,3% de todos os casos registrados na América Latina³⁰. Entre 1980 e junho de 2019, 966.058 casos de aids foram detectados no país. No ano de 2018, 43.941 novos casos de infecção pelo HIV e 37.161 casos de aids foram notificados. Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de aids no Brasil, que passou de 21,4 casos por 100 mil habitantes para 17,8 casos por 100 mil habitantes em 2018, configurando um decréscimo de 16,8%³¹. Essa redução na taxa de detecção tem se acentuado desde a recomendação de tratamento para todos, implementada pelo Ministério da Saúde, em dezembro de 2013³¹.

Quanto à forma de transmissão, entre os maiores de 13 anos de idade, prevalece a sexual³². Nas mulheres, 86,9% dos casos registrados entre os anos de 2007 e junho de 2019 decorreram de relações heterossexuais e 1,5% entre usuárias de drogas ilícitas (UDI). Entre os homens, 40,3% dos casos se deram por relações homossexuais ou bissexuais, 38,7% por relações heterossexuais e 2,4% se deram entre UDI³¹.

São considerados vulneráveis a novas infecções e representam uma parcela significativa de PVHIV no Brasil e no mundo as mulheres transexuais; homossexuais masculinos e outros homens que fazem sexo com homens (HSH); homens e mulheres que atuam como profissionais do sexo e seus clientes; e usuários de drogas^{26,32}. O inquérito de âmbito nacional realizado pelo Ministério da Saúde do Brasil sobre conhecimentos, atitudes e práticas sexuais entre indivíduos de 15 a 49 anos revelou que o tamanho relativo da população de HSH foi estimado em 3,2%, cerca de 1,5 milhões de pessoas. A partir desse achado, calculou-se o risco relativo de infecção pelo HIV nesse grupo em comparação com heterossexuais, sendo estimado em 16 vezes maior entre os HSH³².

Quanto à razão de sexos, expressa pela relação entre o número de casos de aids em homens e mulheres, ocorreram 26 casos de aids em homens para 10 casos em mulheres até junho de 2019 no país. As taxas de detecção têm se elevado em homens, nos últimos 10 anos, enquanto que para mulheres houve nesse mesmo período uma tendência de queda³¹. Em relação à faixa etária, entre 1980 e junho de 2019, as maiores taxas de detecção de aids foram observadas entre 25 e 39 anos^{31,33}.

Em relação às mortes provocadas pela doença no Brasil, ocorreram cerca de 11 mil óbitos, em 2018. Estima-se que, atualmente, 830 mil pessoas vivam com o HIV, destes, 85% diagnosticados, 77% em uso de TARV e 94% com CV RNA HIV-1 suprimida, valores cada vez mais próximos da meta estabelecida pela UNAIDS até 2020, conhecida como 90-90-90. Esta meta corresponde a: 90% de todas PVHIV diagnosticadas, 90% das pessoas diagnosticadas recebendo TARV ininterruptamente e 90% de todas as pessoas recebendo TARV tendo supressão viral^{26,31}.

As regiões Norte e Nordeste, contrariando o cenário brasileiro, apresentaram um crescimento de 24,1% na taxa de detecção, com um aumento de 12,7 para 15,7 casos por 100 mil habitantes, em 2007 e 2017, respectivamente. Ressalta-se que Pernambuco

apresentou a maior taxa de detecção na região Nordeste, com um aumento de 2%, passando de 18,9 para 19,3 casos detectados por 100 mil habitantes³¹.

A vigilância epidemiológica do HIV/aids no Brasil é baseada na notificação compulsória de casos de aids por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Desde 2004, para reduzir a subnotificação, foi incluído um processo de relacionamento probabilístico entre os casos notificados no SINAN, os registros de óbitos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e os pacientes registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM)³³. A portaria nº 1.271, de 06 de junho de 2014, do Ministério da Saúde³⁴, ampliou a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, tornando obrigatória a notificação também dos casos de infecção por HIV e não apenas aids, antecipando o momento em que essas pessoas entram na contabilidade nacional.

1.3 Aspectos biológicos e ciclo de vida do HIV

O HIV pertencente ao gênero *Lentivirus* e família *Retroviridae* é geneticamente diferenciado em dois tipos: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é similar ao vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) SIV cpz, isolado de chimpanzés na África equatorial ocidental. Esta região é marcada por altos índices de infecção e foi considerada o epicentro da pandemia^{35,36}. O HIV-2 foi endêmico na África ocidental e possui como ancestral o SIVsm, isolado de macacos *Mangabeus fuligentos*. Comparado ao HIV-1, a infecção pelo HIV-2 é frequentemente marcada clinicamente por cargas virais mais baixas, transmissibilidade reduzida e períodos assintomáticos mais longos em indivíduos infectados, provavelmente devido a diferenças nas frequências de mutação entre eles³⁶.

O HIV-1 é o responsável pela pandemia de aids e é classificado em quatro grupos: M (*Major*), O (*Outlier*), N (*non-M, non-O*) e P³⁷. O grupo M, que é relacionado a mais de 90% dos casos de infecção, pode ser dividido em subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K), sendo que os subtipos A e F ainda podem ser subdivididos (A1, A2, A3, A4 e A6, e F1 e F2), além de ter formas recombinantes (RF).

As RF são resultado da recombinação genética em indivíduos infectados por mais de um subtipo do vírus e são passíveis de transmissão³⁸. Dessa forma, contribuem para uma grande diversificação genética com implicações na biologia, transmissão e diagnóstico do vírus e na evolução clínica³⁹. Caso a transmissão de uma RF tenha sido documentada em mais de três indivíduos não relacionados epidemiologicamente, passa a ser denominada forma recombinante circulante (CRF). As RF identificadas, cujas transmissões são desconhecidas ou não relatadas, são definidas como forma recombinante única (URF). No Brasil, o subtipo B do HIV-1 tem sido descrito como o mais prevalente, seguido pelo F1 e URF B/F1 nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste. Na região Sul, observa-se uma alta prevalência do subtipo C, com valores que variam de um Estado a outro, e do CRF31_BC^{31,39,40}.

O HIV-1 é capaz de sofrer rápida diversificação genética, promovendo evasão à resposta imune do hospedeiro e alterações no tropismo celular, além da aquisição de resistência à TARV. A diversificação genética é, por sua vez, impulsionada por altas taxas de replicação e CV RNA HIV-1, permitindo o desenvolvimento de mutações e recombinações. Múltiplos fatores virais e celulares influenciam tanto as taxas quanto os tipos de mutações produzidas durante a replicação viral, mas a enzima transcriptase reversa (TR) é o mais importante gerador de mutações *in vivo*⁴¹. O vírus pode, ainda, ter sua variabilidade genética aumentada devido a fatores ambientais, como falhas nas

terapias farmacológicas e fatores relacionados ao hospedeiro que contribuem para erros durante a replicação viral⁴².

Estruturalmente (Figura 1), o HIV-1 é uma partícula esférica, que mede de 100 a 120 nm de diâmetro, apresentando em seu núcleo duas fitas simples de RNA, encapsuladas por uma camada proteica ou nucleocapsídeo, capsídeo e um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica que possui duas glicoproteínas, a gp120, que garante a ligação do vírus com a célula do hospedeiro e a gp41 que garante a entrada do vírus na célula hospedeira⁴⁰.

A presença das duas fitas de RNA torna seu genoma diploide, pois cada gene encontra-se duplamente representado. Intimamente associadas a essas fitas de RNA, são encontradas três importantes enzimas virais: a transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR). O genoma do HIV inclui nove genes, desses três são comuns a todos os retrovírus: *gag*, *pol* e *env*. Os genes *pol* codificam a TR, IN e PR, *gag* codifica a matriz proteica, o capsídeo viral e as proteínas nucleares e *env* as proteínas da membrana gp41 e 120^{40,43}.

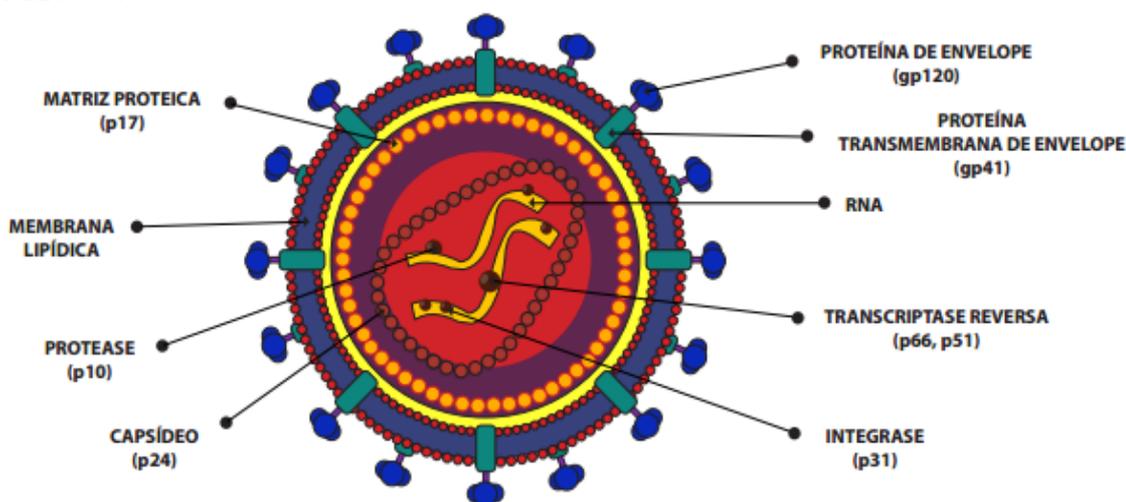


Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do HIV - 1

Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2018

Nota: A nomenclatura das proteínas virais utiliza a abreviação “gp” para glicoproteína ou “p” para proteína, seguida de um número que indica o peso molecular em kilodaltons (kd)

A infecção se inicia com a entrada do vírus na célula, que ocorre através da ligação da proteína de superfície gp120. O retrovírus possui afinidade por LT CD4⁺ auxiliares, embora seja capaz de infectar outras células linfoides, como linfócitos T CD8⁺, macrófagos e células dendríticas. Com isso, o vírus infecta as células alvo e induz uma mudança conformacional na gp120, que expõe os sítios de ligação para dois correceptores presentes na célula do hospedeiro, as moléculas CCR5 (receptor de quimiocina C-C do tipo 5) ou CXCR4 (receptor de quimiocina C-X-C do tipo 4)⁴⁴.

Esses primeiros eventos ativam a gp41, que medeia a fusão das membranas viral e celular. A fusão leva à penetração do capsídeo do HIV na célula e posterior liberação do seu material genético e de enzimas necessárias para sua replicação no citoplasma. No citoplasma ocorre, então, a transcrição reversa do RNA viral, que é convertido em DNA pela ação da enzima TR do HIV, formando uma dupla hélice de DNA viral. A dupla fita de DNA é transportada para o núcleo celular, no qual sofre clivagens específicas e é integrado ao DNA da célula hospedeira pela ação da enzima IN. A ativação da célula hospedeira resulta na transcrição do DNA em RNA mensageiro (RNAm) e, a partir dele, são produzidas as proteínas que irão compor a nova partícula viral. A enzima protease do HIV é necessária para clivar a poliproteína viral precursora em proteínas individuais maduras. O RNA e as proteínas virais agrupam-se na superfície celular como um novo vírion e são liberados para infectar outra célula⁴⁴.

As células infectadas liberam partículas virais maduras no meio extracelular/plasma sanguíneo e em secreções corporais (sêmen, fluido vaginal, leite materno), que então são transmitidas para outro indivíduo, principalmente através do contato sexual desprotegido, amamentação ou uso de seringas contaminadas⁴⁵.

1.4 Curso clínico da infecção pelo HIV

O curso clínico clássico da infecção pelo HIV-1 não tratada pode ser dividido em três etapas: fase aguda, fase crônica ou assintomática e aids, conforme figura 2². Inicialmente, ocorre o contato do vírus, principalmente com tecidos mucosos dos tratos reprodutivo e trato gastro intestinal (TGI), que são as principais portas de entrada para o HIV. O tecido linfoide associado à mucosa intestinal (GALT, do inglês- *gut associated lymphoid tissue*) representa o alvo principal para a infecção, devido à alta densidade de LT CD4⁺, cuja maioria expressa os correceptores CCR5 e CXCR4⁴⁶.

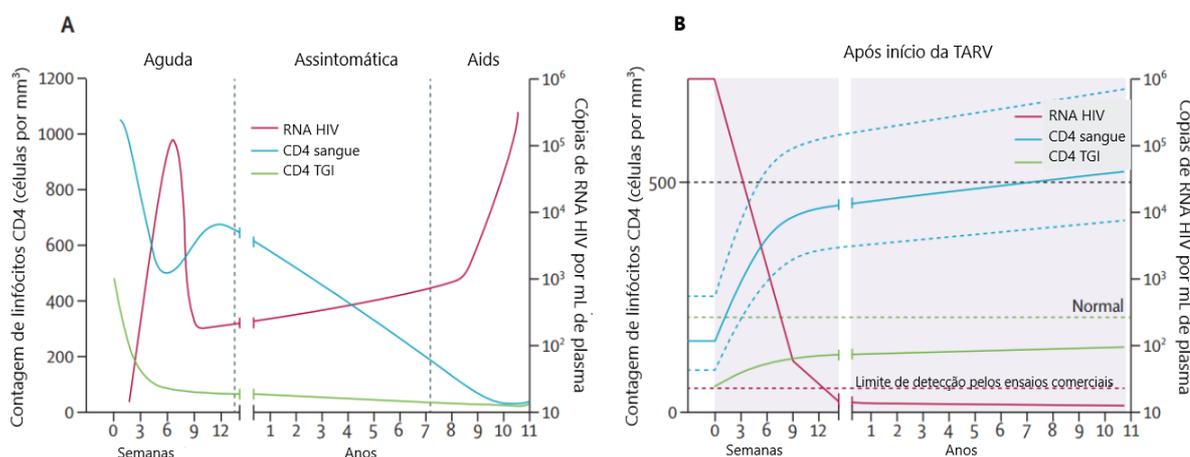


Figura 2 – História natural de infecção pelo HIV não tratada e após a TARV

Fonte: Adaptado de Maartens, Celum e Lewin, 2014.²

O vírus subverte a resposta imune local, favorecendo sua replicação, o que leva a uma fase aguda de doença. Essa fase aguda é caracterizada pela rápida expansão da replicação viral, aumentando o potencial infeccioso do indivíduo e deterioração gradual das funções imunológicas do paciente à medida que ocorre uma queda na contagem de LT CD4⁺. Como em outras infecções virais agudas, pode estar acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas inespecíficas, denominado de “Síndrome Retroviral Aguda”, que incluem febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema e mialgia, além de sudorese e linfadenomegalia, podendo ocorrer também esplenomegalia, letargia,

anorexia e depressão. Sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais podem estar presentes^{40,47}.

A fase aguda é parcialmente controlada pela resposta imunológica do hospedeiro, que permite, em parte, a estabilização da replicação viral (*set point* viral) e faz com que a viremia diminua e seja estabilizada, restaurando os níveis de LT CD4⁺ e aumentando linfócitos T CD8⁺ iniciando a fase crônica, que se caracteriza por um longo período assintomático, no qual a replicação viral se mantém estabilizada, enquanto os níveis de LT CD4⁺ diminuem⁴⁸. No entanto, o HIV-1 apresenta vários mecanismos de escape da resposta imune, entrando em latência nas células infectadas, formando “reservatórios” virais. Eventualmente, ocorrem picos de replicação viral, causando doença crônica e assintomática nos tecidos linfoides⁴⁸.

Na fase crônica, ocorre um longo período assintomático onde a replicação viral se mantém estável, enquanto os níveis de LT CD4⁺ diminuem lentamente. Essa fase pode ter duração de 4 a 10 anos, sendo o tempo de progressão diretamente relacionado à velocidade de replicação viral e conseqüente queda dos níveis de LT CD4⁺⁴⁸.

Dessa forma, a história natural da infecção pelo HIV-1 pode ser entendida como um mecanismo de “*tap and drain*” (algo como “torneira e ralo” em português). O componente *tap* seria a capacidade do timo do hospedeiro em repor LT CD4⁺, enquanto o *drain* seria ao ritmo em que os LT CD4⁺ são destruídas pelo vírus e pela resposta imune citotóxica dos linfócitos T CD8⁺. Ao longo dos anos de doença crônica pelo HIV, a capacidade de restauração do sistema imune vai sendo exaurida e não mais consegue equilibrar as perdas causadas, resultando num crescente déficit de LT CD4⁺³⁶.

Com isso, dez anos após à exposição ao HIV (em média), níveis de LT CD4⁺ atingem valores abaixo de 200 células/ μ L de sangue, o que caracteriza o estágio clínico de aids, visto que, nesse momento, o indivíduo passa a estar em grande risco de

desenvolver doença constitucional (sinais e sintomas com duração maior que um mês; febre, diarreia e perda de massa corporal) e neoplasias, bem como contrair infecções oportunistas como pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus^{40,49}.

Sem a TARV, a resposta aguda à infecção pelo HIV inclui um aumento nos marcadores de ativação imune, como monócitos e citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β e IL-6, produção de anticorpos não neutralizantes e LT CD4⁺ e CD8⁺ específico para o HIV; além de proteínas intracelulares comumente conhecidas como fatores de restrição (FR), que atuam como uma primeira linha de defesa, associadas temporalmente com uma diminuição no RNA do HIV no sangue⁵⁰⁻⁵².

Após a introdução da TARV, o RNA do HIV diminui significativamente, seguido pela recuperação plasmática dos LT CD4⁺, em contraste, a recuperação de LT CD4⁺ no TGI é reduzida. Com a redução do RNA do HIV e do antígeno viral e das células T específicas para o HIV, a ativação imune diminui, mas na maioria dos pacientes permanece significativamente aumentada em comparação com controles HIV negativos².

Há uma grande variabilidade interindividual no tempo de progressão clínica da infecção pelo HIV. Essa variabilidade é resultado da combinação de fatores como o subtipo genético viral, de aspectos genéticos e eficácia da resposta imune do hospedeiro. Em revisão sistemática por Gurdasani et al. (2014), foi proposto um consenso de definições para fenótipos na infecção pelo HIV (Tabela 1)⁵³.

O conhecimento da resposta imunológica ao HIV permitiu o desenvolvimento de estratégias diagnósticas com o objetivo de melhorar a segurança e a qualidade do diagnóstico das infecções recentes. Os imunoenaios de terceira geração do tipo ELISA permitiram a detecção de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) e representaram um avanço no diagnóstico da infecção recente pelo HIV. Ademais, novas

tecnologias foram desenvolvidas, como, por exemplo, os testes de quarta e quinta geração, que possibilitam a detecção combinada de IgM, IgG e do antígeno p24, permitindo reduzir o período de janela diagnóstica (tempo decorrido entre a infecção e o aparecimento ou detecção de um marcador da infecção, seja ele RNA viral, DNA pró-viral, antígeno p24 ou anticorpo) do HIV para aproximadamente 15 dias após a infecção^{40,54}. Chavez et al.⁵⁵ verificaram nos imunoenaios de quarta geração do tipo ELISA uma sensibilidade maior que 99,8% e uma especificidade de 99,5% em uma coorte de 3.386 indivíduos infectados pelo HIV⁵⁵.

Tabela 1 - Classificação dos diferentes tipos de progressão para aids.

Progressão para a aids	Característica
Não progressores de longo prazo (LTNPs)	- Assintomático sem TARV por 10 anos - Todas as contagens de T CD4 ⁺ >500 células/ml
Progressor lento (SP)	- Assintomáticos sem TARV por 8 ou mais anos - Mantem T CD4 ⁺ >500 células/ml
Controlador de elite (EC)	- Assintomáticos sem TARV por 1 ano - Cargas virais abaixo de 50 cópias/ml
Controlador do HIV (HIC)	- Assintomático sem TARV por 10 anos - Mais de 90% das medições de RNA do HIV <400 cópias/ml
Controlador de viremia (VC)	- Assintomático sem TARV por 10 anos - Cargas virais de <2000 cópias/ml
Progressor rápido (RP)	Contagem de LT CD4 ⁺ de <300 células/ml 3 anos após o último teste soronegativo
Não controladores (NC)	CV >10.000 cópias/ml sem TARV

Fonte: Adaptado de Gurdasani et al, 2014.

Entretanto, resultados falso-positivos podem ocorrer. Por essa razão, são utilizados testes complementares mais específicos, como western blot - WB, imunoblot – IB, imunoblot rápido – IBR, imunofluorescência indireta (IFI) e os testes moleculares (TM) para confirmação diagnóstica. Os testes complementares são menos sensíveis que

os imunoenaios de 3ª e 4ª gerações, podendo produzir resultados falso-negativos. Por isso, são inadequados para a detecção de infecções recentes^{40,54}.

Ensaio moleculares quantitativos e qualitativos podem reduzir ainda mais o tempo entre a infecção e a detecção, no entanto, apresentam custo elevado para serem utilizados na triagem diagnóstica. Os ensaios de proteína C reativa (PCR) do HIV são recomendados para o diagnóstico neonatal, uma vez que os testes de anticorpos podem ser positivos devido à IgG materna⁵⁴.

Para fins de seguimento clínico das PVHIV, a mensuração da contagem de LT CD4⁺ e a quantificação de CV RNA HIV-1 são necessárias e amplamente utilizadas para revelar o grau de imunodeficiência e a resposta imune, bem como monitorar a resposta a TARV^{40,56}.

1.5 Terapia antirretroviral

A TARV resultou em reduções acentuadas e sustentadas na morbidade e mortalidade entre pessoas infectadas pelo HIV. O tratamento para a infecção pelo HIV tem registrado progressos também em seu alcance. Enquanto no ano 2000, apenas 685 mil PVHIV tinham acesso ao tratamento, até junho de 2017, esse número era de 20,9 milhões de pessoas, o que é essencial para a sobrevivência das PVHIV e a redução da transmissão do vírus²⁶.

O início imediato da TARV está recomendado para todas as PVHIV, independentemente do seu estado clínico e/ou imunológico, uma vez que previne a progressão da doença, melhora os desfechos clínicos e limita a transmissão^{57,58}. Além disso, o risco de desenvolver resistência aos medicamentos devido ao início precoce da TARV é considerado muito baixo diante dos benefícios⁵⁹. A TARV para indivíduos em

risco de contrair a infecção pelo HIV, como profilaxia pós-exposição (PEP) ou profilaxia pré-exposição (PrEP), também é recomendada como estratégia de saúde pública^{60,61}.

A compreensão do ciclo de vida do HIV é fundamental, fornecendo conhecimento necessário para a descoberta de medicamentos focados na inibição direcionada, com alvos distintos no ciclo de replicação viral (Figura 3)⁶².

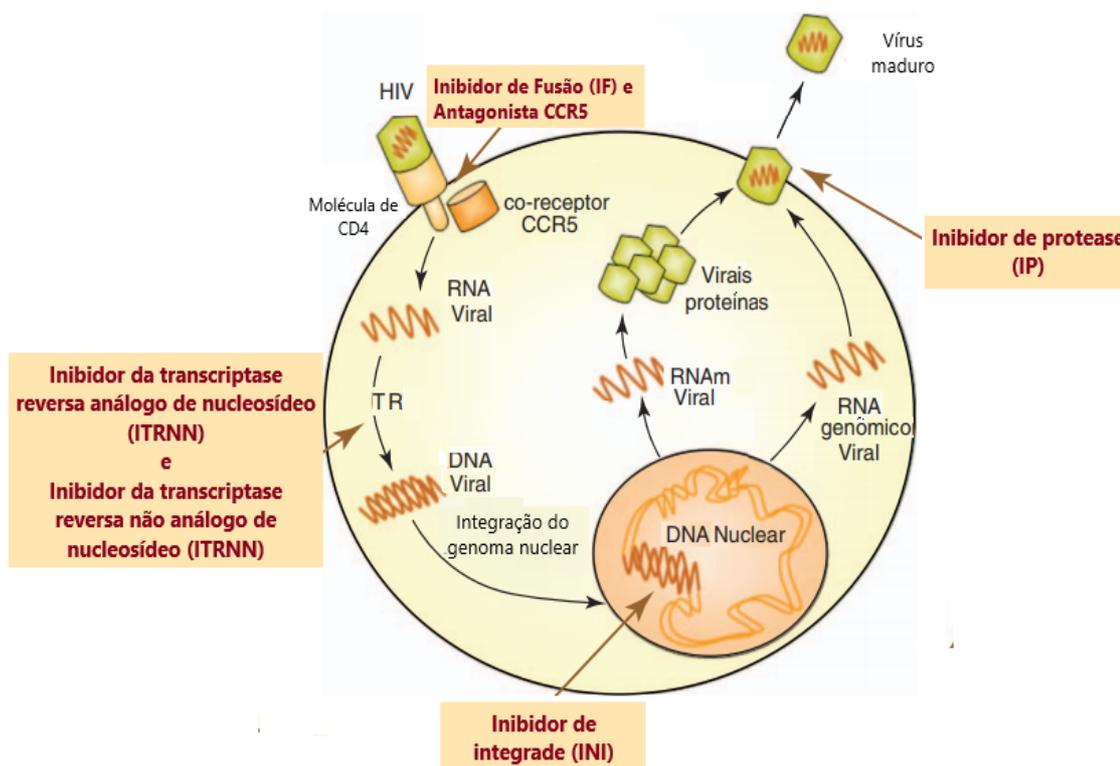


Figura 3 - Principais alvos das drogas antirretrovirais no ciclo de replicação do HIV

Fonte: Adaptado de Apostolova, Blas-García e Esplugues, 2011⁶².

De acordo com o *Food and Drug Administration* (FDA), 31 medicamentos antirretrovirais estão licenciados nos Estados Unidos da América, destes, estão referidos no “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos”, do Ministério da Saúde brasileiro, 17 medicamentos, resumidos no Quadro 1^{56,60}.

Quadro 1 – Antirretrovirais presentes no Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, Brasil, 2018

Classe		Ação	Drogas	Siglas
Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN)		Inibem a ação enzimática da TR do HIV ao incorporar-se no análogo de nucleotídeo, causando a terminação da cadeia de DNA ou competindo com o substrato natural do vírus. Isso, por sua vez, interrompe a conversão do RNA viral em DNA de fita dupla	Lamivudina	3TC*
			Tenofovir	TDF
			Abacavir	ABC
			Zidovudina	AZT*
Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN)		Altera a conformação do sítio catalítico da TR e inibe diretamente sua ação;	Nevirapina	NPV
			Efavirenz	EFV
			Etravirina	ETR
Inibidor de integrase (INI)		Evita a transferência de fitas de DNA proviral para o DNA cromossômico do hospedeiro	Raltegravir	RAL
			Dolutegravir	DTG
Inibidor de protease (IP) ou Inibidor de protease com reforço de ritonavir (IP/r)		Inibe os estágios finais de maturação da replicação do HIV, resultando na formação de partículas virais não infecciosas	Ritonavir	RTV
			Nelfinavir	NFV
			Lopinavir	LPV**
			Atazanavir	ATV
			Tipranavir	TPV
			Fosamprenavir	FPV
			Darunavir	DRV
Inibidor de entrada (IE)	Antagonista de CCR5 (aCCR5)	Vincula-se a receptores virais de gp41 ou gp120 ou de células hospedeiras CD4 ⁺ ou quimiocinas (CCR5)	Maraviroc	MVC
	Inibidor de fusão (IF)		Enfuvirtida	T20

*AZT+3TC, utilizada no Brasil em droga única chamada Biovir

**LPV com reforço de RTV (LPV/r), comumente prescrita como Kaletra

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. 2018⁵⁶.

Os regimes terapêuticos iniciais recomendados para a maioria dos pacientes são compostos por 2 ITRN e 1 INI, uma vez que, para a supressão viral, verificou-se que regimes baseados em INI são mais eficazes do que outros regimes, tendo o dolutegravir apresentado destaque na supressão viral em 48 semanas, em comparação com o efavirenz e o raltegravir^{6,60}.

Além de considerar a potência viral na escolha da TARV, dadas as opções disponíveis, é possível levar em consideração efeitos adversos a curto e longo prazo,

facilidade de administração, interações medicamentosas, risco de resistência e custos para o sistema de saúde¹⁹. Por isso, ao longo do tempo, as recomendações de TARV sofreram várias modificações, conforme evidenciado no Quadro 2 ^{4,60,64–73}.

Quadro 2: Evolução dos esquemas de primeira linha dos antirretrovirais de acordo com protocolos internacionais e brasileiro.

Ano	Primeira linha (Protocolos internacionais)	Primeira linha (Brasil)
1980	Tratamento de infecções oportunistas	Tratamento das infecções oportunistas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (1980-1988)
1987	AZT	
1991	AZT ou ddI	AZT ou ddI
1996	AZT + (ddI ou zalcitabina ou 3TC) +ou - IDV ou RTV	AZT+3TC+ (RTV ou IDV)
1997	(AZT ou d4T) + (3TC ou ddI) + (IDV ou RTV ou NFV) ou (AZT + ddI+ NVP)	
2000	(AZT ou d4T) + (ddI ou 3TC) + (EFV ou NVP) ou (IDV ou RTV ou NFV)	
2001	(AZT ou d4T) + (3TC ou ddI) + EFV ou (IDV ou NFV) ou (IDV/r ou LPV/r ou SQV/r)	AZT+3TC+ NFV
2002	AZT + 3TC + (EFV ou NVP)	(AZT ou d4T) + 3TC + (EFV ou NFV ou LPV/r)
2004	(d4T ou AZT) + 3TC + (NVP ou EFV)	AZT + 3TC + EFV (ou LPV/r ou ATV)
2005	(AZT ou TDF) + (3TC ou FTC) + EFV ou AZT + (3TC ou FTC) + LPV/r	
2006	(AZT ou TDF) + (3TC ou FTC) + (NVP ou EFV)	AZT/3TC + EFV (2008)
2009	AZT + 3TC + (EFV ou NVP) ou TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	
2010	AZT + 3TC + (EFV ou NVP) ou TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	
2013	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	TDF + 3TC + EFV
2016	DTG/ABC/3TC —Se HLA-B*5701 negativo • (DTG ou EVG/cobicistat ou RAL) + (TDF ou TAF) + (FTC ou 3TC)	TDF + 3TC + DTG (2017)

Siglas: AZT: zidovudina; 3TC:lamivudina; RTV: ritonavir; ddI: didanosina; IDV: indinavir; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; NFV: neofinavir; SQV: saquinavir; LPV/r: lopinavir potencializado com ritonavir; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; EVG: elvitegravir; FTC: Entricitabina; RAL: raltegravir; ABC: abacavir; DTG: dolutegravir.

Fonte: própria pesquisadora

Segundo as Recomendações da Sociedade Antiviral Internacional⁶⁰, atualmente o regime inicial ótimo utilizaria o abacavir, lamivudina e dolutegravir. Contudo, o esquema inicial preferencial no protocolo brasileiro mantém a associação dos 2 ITRN, lamivudina e tenofovir, além do INI, dolutegravir. Esse esquema é um dos indicados como regime de primeira linha pela Organização Mundial de Saúde⁵⁸, com exceção para os casos de coinfeção com tuberculose, gestantes e situações específicas. As opções de esquemas recomendados para cada situação estão na Tabela 2⁵⁶.

Tabela 2 – Recomendações de esquema de primeira linha de antirretrovirais disponíveis e situações de uso.

Situações	Classe	Esquema
Preferencial	2 ITRN + INI	TDF + 3TC + DTG
Coinfeção TB-HIV sem critérios de gravidade*, gestantes ou intolerância ao DTG	2 ITRN + ITRNN	TDF + 3TC + EFV
Coinfeção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade*, gestantes ou intolerância a EFV	2 ITRN + INI	TDF + 3TC + RAL
Contraindicação ao TDF**	2 ITRN + INI	ABC*** ou AZT***+ 3TC + DTG

Legenda TB: Tuberculose; ITRN: Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; INI: Inibidor de integrase; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; RAL: raltegravir; ABC: abacavir; DTG: dolutegravir

*Critérios de gravidade: CD4⁺ <100 céls/mm³/ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/ doença grave/Tuberculose disseminada.

**TDF é contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré-existente, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <60 mL/min ou insuficiência renal. Uso com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, hipertensão arterial e diabetes não controladas.

*** Apresenta toxicidade hematológica, recomenda-se evitar em casos de anemia (Hb abaixo de 10g/dl) e/ou neutropenia (neutrófilos abaixo de 1.000 céls/mm³) e lipoatrofia.

**** Se teste HLA-B*5701 negativo, substituir TDF por ABC, se positivo ou intolerância ao ABC, substituir por AZT. ABC deve ser usada com precaução em pessoas com risco de doença cardiovascular e quando CV >100.000 cópias/ml.

Embora novas combinações de medicamentos permitam reduzir o número de comprimidos e melhorar os perfis de toxicidade, a manutenção da adesão rigorosa à TARV é um desafio para muitas PVHIV. O risco de falha da TARV diminui com o aumento da duração da supressão do RNA do HIV e aumenta com os regimes de TARV sucessivos. Por isso, a maximização da durabilidade dos primeiros e subsequentes

esquemas efetivos continuam sendo cruciais para otimizar o manejo em longo prazo para pacientes infectados pelo HIV^{56,74}. A adesão intermitente pode levar a mutações de resistência a medicamentos, limitando as opções futuras de tratamento⁷⁵.

Antes e após a instituição da TARV, o monitoramento clínico e laboratorial deve ser realizado preferencialmente a cada 6 meses. Esse monitoramento é considerado a chave para o seguimento individual, identificando falhas de aderência e diagnóstico de coinfeções, doenças indicativas de aids e outras comorbidades que podem ter impacto na resposta ao tratamento, além de serem recomendados para o monitoramento de possível toxicidade aos antirretrovirais⁵⁸.

1.6 Resistência viral

A capacidade do HIV de sofrer mutação e se replicar na presença da TARV é chamada resistência a medicamentos para o HIV (HIVDR). A HIVDR é causada por uma ou mais mutações na estrutura genética do HIV que afeta a capacidade de um ARV específico ou combinação de bloquear a replicação do vírus. Todos os ARV podem tornar-se parcial ou totalmente inativos devido às mutações de resistência do vírus. As pessoas que recebem TARV podem adquirir a HIVDR e também podem ser infectadas com HIV que já é resistente⁷⁶⁻⁷⁸.

A OMS classifica o HIVDR em três categorias principais:

1. Resistência adquirida aos medicamentos para o HIV: se desenvolve devido à replicação viral na presença dos ARV;

2. Resistência ao medicamento transmitida pelo HIV: é detectada entre pessoas ARV-naive (pessoas sem histórico de exposição aos ARV). Nesse caso, indivíduos previamente HIV-negativos são infectados com vírus que apresentam mutações de resistência;

3. Resistência aos medicamentos para HIV pré-tratamento: refere-se à resistência que é detectada entre pessoas *ARV-naive* que iniciaram TARV ou pessoas com exposição prévia aos ARV que iniciaram ou reiniciaram a TARV de primeira linha. Nesse caso, a HIVDR pode ter sido transmitida no momento da infecção ou adquirida através de exposição prévia aos ARV, como pessoas que receberam PrEP ou entre indivíduos que reiniciaram a TARV de primeira linha após um período de interrupção⁷⁶.

A OMS recomenda monitorar indicadores de qualidade associados ao surgimento do HIVDR. Esses indicadores incluem: práticas apropriadas de prescrição, coleta dos medicamentos pelo paciente nos prazos corretos, retenção no serviço e na TARV em até 12 meses após o início do tratamento, cobertura de testes e monitoramento da CV RNA-HIV, supressão viral e mudança oportuna para ART de segunda linha⁷⁶.

A HIVDR está aumentando em todo o mundo, sobretudo a transmitida pelo HIV (categoria 2), o que ocasiona falhas terapêuticas, dificultando o alcance da supressão viral ou a recuperação do sistema imunológico e pode ocasionar a disseminação HIV resistente aos ARV. Esse fato representa uma ameaça potencial para o sucesso a longo prazo da TARV e para o controle da aids, além de aumentar os custos para o sistema de saúde, pois compromete a eficácia das opções terapêuticas vigentes e aumenta a incidência da infecção, a morbidade e a mortalidade associada ao HIV^{76,77,79}.

1.6.1 Mecanismos de HIVDR

A variabilidade genética do HIV resulta da alta taxa de erros de processamento da TR do HIV, recombinações quando mais de uma variante viral infectam a mesma célula, e o acúmulo de variantes provirais durante o curso da infecção⁴². Embora a maioria das infecções pelo HIV seja iniciada por uma única variante viral, inúmeras variantes relacionadas ao vírus inicial surgem poucas semanas após a infecção⁸⁰.

A seleção de variantes resistentes aos ARV depende de três fatores: a extensão em que a replicação viral continua durante a TARV incompleta; a facilidade de aquisição de uma mutação de resistência a medicamentos (DRM) e; o efeito das DRMs na suscetibilidade aos ARVs e replicação do vírus⁸⁰.

Embora vírus resistentes surjam naturalmente todos os dias em pacientes não tratados, essas variantes raramente atingem níveis detectáveis, pois são menos aptas que os vírus suscetíveis a medicamentos na ausência de pressão seletiva. De fato, quase todas as DRMs clinicamente significativas surgem como resultado da pressão seletiva do medicamento⁸⁰.

Para alguns ARV, várias DRMs são necessárias para reduzir a sua suscetibilidade, enquanto para outros uma única DRM é suficiente. O número de DRMs necessárias e o efeito de cada DRM na atividade viral contribuem para a barreira genética do ARV à resistência. A extensão em que um ARV reduz os níveis plasmáticos de RNA do HIV é conhecida como sua potência antiviral. A potência antiviral intrínseca de um ARV combinada com sua barreira genética à resistência influencia a capacidade de proteção de um regime de TARV contra a falha virológica^{74,80}.

Não há registro de resistência cruzada entre as classes de medicamentos. Os vírus que são resistentes a drogas de uma classe de ARV são suscetíveis a ARV de classes não utilizadas. Em contraste, a resistência cruzada dentro de uma mesma classe de ARV é comum e também existem DRM que aumentam a suscetibilidade a outros ARVs da mesma classe⁸¹.

A maioria dos regimes de TARV usados para terapia de primeira linha são suficientes para bloquear a replicação do HIV e possuem uma barreira genética alta o suficiente para manter a supressão virológica a longo prazo. Como resultado, a maioria dos casos de falha virológica e HIVDR surge por problemas de adesão, o que expõe o

HIV aos níveis insuficientes do ARV, tornando-o capaz de exercer pressão seletiva sobre os medicamentos^{43,74}.

1.6.2 Resistência transmitida pelo HIV

Phillips et al. (2017)⁷⁹ utilizou um modelo (programa Spectrum Goals) para estimar o impacto da resistência pré-tratamento aos ITRNN de 2016 a 2030 nos resultados de mortes por aids, novas infecções e custos do programa de TARV na África Subsaariana. Os resultados indicaram que, mesmo em uma situação em que os níveis de resistência antes da TARV são inferiores a 10%, ainda há um impacto substancial, sendo responsável por cerca de 710.000 mortes por aids, 380.000 novas infecções e custos extras de US\$ 5 bilhões. Se os níveis de resistência aos medicamentos pré-tratamento forem superiores a 10%, o impacto será maior, com uma estimativa de 890.000 mortes por aids, 450.000 novas infecções e US\$ 6,5 bilhões em custos adicionais até 2030 atribuíveis ao HIVDR^{79,82}.

Em uma metanálise que incluiu 56.044 adultos iniciando a TARV em 63 países, com ou sem exposição prévia aos ARV, foram estimadas resistências pré-tratamento a ITRNN em 2016 de 11% na África Austral, 10,1% na África Oriental, 7,2% na África Ocidental e Central, 9,4% na América Latina e no Caribe e 3,2% na Ásia. Ademais, houve aumento na resistência aos ITRNN por ano em todas as regiões. Por outro lado, a resistência aos ITRN permaneceu abaixo de 5% em todas as regiões. Tanto a resistência aos ITRNN como aos ITRN foi mais comum entre indivíduos com exposição prévia aos ARV. A prevalência de HIVRD pré-tratamento aos IP e INI foi muito baixa (<1%), o que pode ser reflexo do seu uso restrito⁷⁸.

As mutações mais comumente relacionadas aos ITRNN foram Lys103Asn, Tyr181Cys e Gly190Ala, sendo significativamente mais prevalentes em pessoas com

exposição prévia à TARV. Já as mutações relacionadas aos ITRN foram as análogas à timidina Asp67Asn e Met41Leu, que conferem resistência à zidovudina, seguidas da Met184Ile/Val associada à lamivudina e emtricitabina. A resistência ao tenofovir (Lys65Arg/Asn ou Leu74Val/Ile) foi relativamente incomum⁷⁸.

Relatório da OMS (2017) relatou que em seis dos onze países pesquisados (Argentina, Guatemala, Namíbia, Nicarágua, Uganda e Zimbábue) a resistência pré-tratamento aos ITRNN ultrapassou 10% para as pessoas ARV-*naive* e é quase três vezes maior entre as pessoas com exposição prévia a TARV e duas vezes maior em mulheres. A OMS recomenda que, em países nos quais 10% dos pacientes apresentam resistência pré-tratamento aos ITRNN e em todas as pessoas que relatam exposição prévia aos ARV, um regime alternativo de primeira linha não baseado em ITRNN, ou seja, com IP ou dolutegravir, deve ser considerado com urgência, devido a sua alta barreira genética às mutações de resistência ^{76,83}. Esses resultados sugerem que a exposição anterior autorreferida pode ser útil na clínica para identificar pessoas com maior risco de falha e resistência ao tratamento.

1.6.3 Resistência adquirida após o início da TARV

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos - ITRN

Como mencionado anteriormente, os ITRNs atuam inibindo a ação enzimática da TR do HIV ao incorporar-se no análogo de nucleotídeo, causando a terminação da cadeia de DNA ou competindo com o substrato natural do vírus. Conforme explicado, as mutações que ocorrem mais frequentemente em casos de resistência são as provenientes do uso inadequado de ARV de baixa barreira genética, como os ITRN e ITRNN, pois apenas uma ou duas mutações no gene da TR são suficientes para causar HIVDR a vários

antirretrovirais da mesma classe simultaneamente (resistência múltipla). Já a resistência aos IP ocorre em menor frequência, devido a sua barreira genética⁸⁴.

As diretrizes globais de tratamento do HIV recomendam na TARV de primeira linha o uso de dois ITRNs, geralmente tenofovir e lamivudina ou emtricitabina, em combinação com outra classe de ARV. A prevenção da transmissão vertical do HIV e a PrEP também é composta por ITRNs, o que pode diminuir sua eficácia no tratamento^{56,61,74}.

Existem dois mecanismos de resistência aos ITRN: diminuição do reconhecimento dos ITRNs pela TR ou a remoção dos ITRNs que foram incorporados na cadeia de DNA⁸⁵. A mutação M184I/V diminui o reconhecimento de ITRN pela TR viral e conferem resistência de alto nível a emtricitabina e lamivudina, sendo a mutação de resistência a ITRN mais prevalente. Esta mutação também reduz a capacidade de replicação viral (*fitness* viral). A mutação mais associada ao tenofovir, K65R, atua por um mecanismo semelhante e confere resistência ao tenofovir e resistência cruzada a todos os ITRNs, exceto a zidovudina. O vírus do subtipo C é particularmente propenso a essa mutação⁸⁶.

As mutações associadas à timidina (TAMs) no gene da TR estão associadas à remoção do ITRN incorporados à cadeia de DNA. As TAMs, selecionadas por zidovudina e estavudina, estão associadas à resistência cruzada a todos os ITRNs. No entanto, a retirada dos ITRNs pode ser bloqueada pela mutação M184I/V, conferindo, assim, maior suscetibilidade ao tenofovir e zidovudina⁸⁶.

Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos - ITRNN

Os ITRNNs alteram a conformação do sítio catalítico da TR e inibem diretamente sua ação. Os regimes padrão da TARV de primeira linha e para prevenção da transmissão

vertical do HIV, utilizados no Brasil até 2016 e ainda utilizados no mundo, combinam um ITRNN (efavirenz ou nevirapina) com dois ITRN^{58,87}. Os ITRNN apresentam praticamente o mesmo modo de ligação na TR, sendo vulneráveis às DRMs devido a sua baixa barreira genética à resistência. Apenas uma única DRM no códon da TR, como por exemplo, a K103N, resulta na completa perda da atividade do medicamento e resistência cruzada a todas as drogas da classe ITRNN⁸⁸.

Entre os pacientes que apresentaram HIVRD em uso de TARV de primeira linha baseada em ITRNN, 70-90% adquiriram resistência a ITRN, ITRNN ou a ambas as classes de drogas^{76,83,89}. Uma avaliação global de pacientes com falha virológica mostrou alta resistência associada ao tenofovir (mutações na TR Lys65Arg ou Lys65Asn ou Lys70Glu, Lys70Gly ou Lys70Gln) em países de baixa e média renda (57% na África Subsaariana, 39 % na Ásia e 35% na América Latina). Entre os pacientes que apresentaram resistência ao tenofovir, 83% também apresentaram resistência à lamivudina e emtricitabina, 78% apresentaram resistência ao ITRNN e 65% apresentaram ambos os tipos de resistência⁸⁹.

Inibidores de protease – IP

Os IPs inibem os estágios finais de maturação da replicação do HIV, resultando na formação de partículas virais não infecciosas. O LPV/r, ATV/r e DRV/r são os três IPs mais utilizados. ATV/r e DRV/r são os dois IPs mais recomendados em países de alta renda e o LPV/r é amplamente utilizado em regimes de segunda linha em países de baixa e média renda. Os IPs possuem barreiras genéticas à resistência maior, quando comparados aos ITRNs e ITRNNs, pois são necessários vários DRMs antes que a atividade antiviral seja comprometida⁷⁴.

Apesar das taxas de falha virológica de primeira linha associadas aos ITRNN, o número de pessoas que mudam para regimes de segunda linha com base em IP potencializados por ritonavir em países de baixa e média renda tem sido baixo (< 5% de todas as pessoas em TARV)⁸³.

As DRMs se desenvolvem com menos frequência em pacientes que recebem um regime inicial de LPV/r, ATV/r ou DRV/r do que nos pacientes que recebem regimes baseados em ITRNN. A maioria dos pacientes sem DRMs de IP que experimentam falha virológica durante um regime inicial contendo IP obtém supressão virológica com adesão melhorada⁹⁰.

Uma metanálise dos resultados da TARV de segunda linha em adultos na África Subsaariana, com IPs potencializados com ritonavir e dois ITRNs, descobriu que um terço não alcançou supressão viral, mas que a resistência associada à IP não era frequente (mediana de 17% dos pacientes), porém aumentava com a duração da terapia⁹¹. Os possíveis mecanismos das mutações associadas aos IPs incluem a não adesão ou a mediação da resistência do IP por mutações fora do gene da protease, especificamente nos genes *gag* e *env*. Ademais, evidências mostram que há benefício adicional da continuação do uso dos ITRN na terapia de segunda linha com base em IP potenciados, especialmente se substituídos por outros tipos alternativos ou de ITRN⁹².

Inibidores de integrase - INI

Os INI são análogos de ácido diceto (DKA) e interferem no processo de transferência da fita de DNA viral dentro do núcleo da célula hospedeira. Essas drogas bloqueiam tanto o processamento no citoplasma quanto a transferência da fita de DNA viral dentro do núcleo celular. O raltegravir (RAL), o elvitegravir (EVG) e o DTG fazem parte dessa classe de ARV. O DTG integra a primeira linha de tratamento preconizado no

Brasil, desde 2017, e mostrou-se eficaz para tratamento de indivíduos ARV-*naive* ou não, inclusive com eficácia contra cepas resistentes ao RAL e EVG, pois apresenta um perfil de resistência diferente⁹³.

Embora a resistência ao DTG seja tipicamente rara, polimorfismos genéticos e monoterapia podem facilitar a aquisição⁹⁴. Ao contrário de outros INI, como RAL e EVG, são necessárias várias DRMs para resistência clinicamente significativa ao DTG. A maioria dos dados sobre os mecanismos genéticos da resistência ao DTG foi obtida de pacientes com uso anterior de RAL que receberam terapia de resgate com DTG⁹⁵.

A introdução do DTG como parte de uma nova combinação de medicamentos de baixo custo oferece grande potencial para terapia eficaz e mais durável. No entanto, a transição de pessoas que já estão em regime de primeira linha baseado em ITRNN para DTG levanta novos desafios relacionados à resistência aos medicamentos para o HIV.⁸³

1.7 Falhas terapêuticas

O sucesso da TARV na redução da morbimortalidade associada a aids é prejudicado quando ocorrem falhas terapêuticas. A falha terapêutica é a progressão da doença mesmo após o início da TARV e exige especial atenção por indicar a necessidade da troca do esquema de antirretrovirais. As falhas terapêuticas podem ser clínicas, imunológicas ou virais e o monitoramento da CV RNA HIV-1 e dos níveis de LT CD4⁺ no sangue periférico tornaram-se ferramentas importantes de seguimento dos pacientes infectados pelo HIV⁵⁸.

Fatores que podem contribuir para a falha do tratamento incluem alta CV RNA HIV-1 ou baixa contagem de LT CD4⁺ pré-tratamento, interações medicamentosas, efeitos colaterais e toxicidade de drogas, baixa adesão, infecção primária com cepas resistentes, entre outros⁹⁶. Pacientes que falharam com uso de drogas de primeira linha

têm 46% mais chances de falhar novamente na segunda linha, maior número de efeitos colaterais e têm maior probabilidade de sofrer resistência aos medicamentos⁹⁷.

1.7.1 Falha virológica

A falha virológica é considerada quando os níveis de CV RNA HIV-1 estão acima de 1000 cópias/mL em 2 mensurações consecutivas em 3 meses, com aderência, após pelo menos 6 meses de utilização da TARV⁵⁸.

Devido à alta variabilidade genética do HIV resultante das características próprias da TR, que é uma polimerase susceptível a erros e sem capacidade revisora, uma variante com DRM pode emergir. Com a adesão inadequada ou abandono do tratamento, esta variante pode ser selecionada devido à pressão seletiva imposta pelo ARV em concentrações abaixo do ideal, tornando-se cada vez mais frequente e o tratamento perderá sua eficácia⁸⁴.

Por isso, o monitoramento da frequência da falha virológica é um ponto importante para a garantia da continuidade do sucesso dos esquemas de primeira linha da TARV, pois pacientes em falha virológica podem transmitir o vírus resistente a outras pessoas. Essa resistência primária aos ARV é um dos principais obstáculos para o tratamento de primeira linha. No Brasil e em outros países em desenvolvimento, o teste de genotipagem viral pré-tratamento ainda não é recomendado em todas as situações. Assim, uma pessoa com resistência primária pode precisar trocar para esquemas de segunda linha mais precocemente, os quais são mais caros e seu uso vem acompanhado de mais efeitos adversos⁵⁶.

1.7.2 Falha clínica

A falha clínica é considerada como um evento clínico indesejável ou infecção oportunista em atividade nova ou recorrente, indicativo de imunodeficiência grave após seis meses de tratamento efetivo. Neste caso, a PVHIV que iniciou a TARV desenvolve progressão clínica precoce para AIDS. A progressão clínica pode ocorrer mesmo entre pacientes que alcançaram supressão viral completa. A condição deve ser diferenciada da síndrome de reconstituição imune inflamatória que ocorre após o início da TARV⁵⁸.

1.7.3 Falha imunológica

A falha imunológica deve ser considerada diante de contagens de LT CD4⁺ abaixo de 250 cels/mm³, após falha clínica ou persistentes níveis de CD4⁺ abaixo de 100 cels/mm³, sem infecção concomitante ou recente para causar um declínio transitório na contagem de LT CD4⁺⁵⁸.

O restabelecimento das concentrações de LT CD4⁺ é tipicamente um processo bifásico que inclui um rápido crescimento nos primeiros três a seis meses, refletindo a redistribuição das células T de memória, seguido por um crescimento lento que reflete a recuperação central de LT CD4⁺ *naive* (que ainda não foram expostas aos antígenos) pelo timo. Contudo, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam falha na recuperação dos níveis de LT CD4⁺, mesmo com a total supressão da replicação do HIV por um longo tempo. Esse fenômeno é conhecido como falha na reconstituição imune, ou falha imunológica. Elucidar os mecanismos da falha imunológica é de fundamental importância, pois os pacientes em falha imunológica, que permanecem com baixos níveis de LT CD4⁺ periféricos, possuem um risco aumentado de desenvolver complicações relacionadas ou não a aids, incluindo doenças cardiovasculares, do fígado e dos rins¹¹.

1.8 Toxicidade e efeitos adversos resultantes do uso de antirretrovirais

A TARV determina um aumento significativo na sobrevida entre PVHIV, todavia, esses pacientes apresentam um risco maior de desenvolver comorbidades e doenças crônicas associadas ao envelhecimento. Além disso, estudos demonstram que PVHIV estão usando a TARV durante um período de tempo mais longo, podendo ocorrer uma toxicidade cumulativa. Não só a toxicidade a longo prazo, mas também os efeitos adversos da TARV, cuja maioria ocorre no primeiro ano e que pode resultar em aumento dos riscos de morbidade e mortalidade, além de contribuir para o aumento na utilização dos serviços e de seus custos^{11,98}. Para um melhor entendimento dessas complicações, essas foram divididas de acordo com a classe dos medicamentos que compõem os esquemas de antirretrovirais utilizados atualmente, conforme Quadro 3^{74,99}.

Algumas situações apresentam maior possibilidade de desenvolver toxicidade com o uso da TARV, em especial, indivíduos portadores de coinfeção por hepatite C ou B, tuberculose e outras doenças associadas. A hepatotoxicidade está associada a várias medicações e isso ocorre porque a maioria dos antirretrovirais são metabolizados no fígado, via sistema enzimático citocromo P450, acarretando interferência nos processos metabólicos, além de potenciais interações com outras medicações que utilizam a mesma via. A toxicidade hepática induzida pelos antirretrovirais pode agravar o estado de saúde de portadores de coinfeção, sobretudo com as hepatites B e C. Contudo, avaliando o risco-benefício do uso da TARV, é recomendado mantê-la¹⁰⁰.

Quadro 3 - Toxicidade e efeitos adversos relatados por classe e antirretrovirais.

Classe	Drogas	Efeitos adversos associados especificamente à droga	Efeitos adversos associados a classe
ITRN	3TC	Acidose láctica	Neuropatia periférica, náusea, efeitos hepáticos, acidose láctica
		Hepatotoxicidade	
	TDF	Doença renal crônica	
		Lesão renal aguda	
		Síndrome de Fanconi	
		Diminuição da densidade mineral óssea	
		Hepatomegalia com esteatose	
		Aumento do risco cardiovascular em pessoas que apresentam escore de Framingham >20%	
	ABC	Reação de hipersensibilidade	
		Dislipidemia	
		Infarto agudo do miocárdio	
	AZT	Anemia grave e neutropenia	
		Acidose grave	
		Hepatomegalia com esteatose	
Dislipidemia			
Lipoatrofia			
Lipodistrofia			
Diabetes mellitus			
Miopatia			
ITRNN	EFV	Toxicidade persistente do SNC, como tontura e insônia, sonhos anormais ou sintomas mentais, como ansiedade, depressão, confusão mental	Diminuições na densidade mineral óssea, hepatotoxicidade, rash
		Anormalidades eletrocardiográficas (intervalos prolongados QT)	
		Convulsões	
		Hepatotoxicidade	
		Rash, reações graves de pele e de hipersensibilidade	
		Dislipidemia	
		Infarto do miocárdio e AVCI	
		Ginecomastia	
INI	RAL	Rabdomiólise, miopatia, mialgia	Diminuições na densidade mineral óssea, Náusea, redução da taxa de filtração glomerular (TFG)
		Hepatite e insuficiência hepática	
		Erupção cutânea grave, incluindo síndrome de Stevens-Johnson	
	DTG	Reação de hipersensibilidade	
		Rash cutâneo	
		Insônia	
		Cefaleia	
		Hepatotoxicidade	
		Rabdomiólise, miopatia e miosite	
		Hiperglicemia	

Continua na página seguinte

Continuação do Quadro 3

Classe	Drogas	Efeitos adversos associados especificamente à droga	Efeitos adversos associados a classe
IP ou IP/r	RTV	Lipodistrofia	Sangramento espontâneo, hematúria na hemofilia, diminuições na densidade mineral óssea, infarto agudo do miocárdio, rash
	LPV/r	Anormalidades eletrocardiográficas (intervalos prolongados de PR e QRS)	
		Hepatotoxicidade	
		Pancreatite	
		Dislipidemia	
		Hiperglicemia	
		Doença renal crônica	
		Doença cardiovascular	
		Diarreia	
	ATV/r	Anormalidades eletrocardiográficas (intervalos prolongados de PR e QRS)	
		Hiperbilirrubinemia indireta (icterícia clínica)	
		Nefrolitíase e colelitíase	
		Dislipidemia	
		Doença renal crônica	
Resistência à insulina			

Legenda: ITRN: Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; INI: Inibidor de integrase; IP: Inibidor de protease; IP/r: Inibidor de protease com reforço de ritonavir; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; EFV: efavirenz; RAL: raltegravir; DTG: Dolutegravir; RTV: ritonavir; LPV/r: Lopinavir potencializado com ritonavir; ATV/r: atazanavir potencializado com ritonavir; SNC: sistema nervoso central; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico.

Fonte: Elaborado pela própria autora.

O uso da TARV pode induzir, ainda, complicações metabólicas, como mostrado no Quadro 3. Dentre elas, estão a hiperglicemia, dislipidemia e lipodistrofia, contribuindo também para o surgimento de disfunções endoteliais e aterosclerose, aumentando o risco de DCV⁷⁴.

O conhecimento sobre a TARV com menor risco de falhas terapêuticas e efeitos adversos pode fornecer subsídios para políticas públicas, orientação do atendimento clínico, prescrição e seguimento das PVHIV em uso da TARV. Com isso, esta pesquisa pretende contribuir com informações que podem auxiliar a escolha racional das drogas de primeira linha para a TARV e, conseqüentemente, permitir a diminuição de falhas de

adesão, o que leva ao surgimento de falhas terapêuticas e a emergência de cepas virais resistentes.

Diante do exposto, o objetivo da presente tese foi investigar a efetividade e segurança de esquemas antirretrovirais contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz e dolutegravir como primeira linha de tratamento em adultos com infecção pelo HIV-1, abordando os diferentes efeitos adversos e toxicidade, bem como o alcance da supressão viral.

II. HIPÓTESE

2.1 Primeiro estudo

A hipótese do primeiro estudo é de que regimes de TARV baseados em DTG, como o mais recentemente preconizado nas diretrizes brasileiras e sugerida pelas diretrizes mundiais, apresentam efetividade superior, comparados à TARV baseada no LPV/r, ATV/r e EFV.

Os regimes de TARV contendo LPV/r, ATV/r e EFV apresentam maior prevalência de efeitos adversos que aqueles contendo DTG.

2.2 Segundo estudo

A hipótese do segundo artigo é de que, na falha virológica, os esquemas com IP/r demonstram menor número de mutações de resistência na transcriptase reversa do que os esquemas contendo ITRNN.

A adesão irregular aos esquemas de TARV influenciam na resposta virológica.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança da TARV contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz ou dolutegravir como primeira linha de tratamento em adultos com infecção pelo HIV, acompanhados em um serviço de referência em Pernambuco, de 1996 a 2018.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Objetivos específicos do primeiro estudo

- Descrever as características sociodemográficas e laboratoriais de adultos portadores de HIV em uso da TARV.
- Verificar a resposta terapêutica aos esquemas de TARV utilizados contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz e dolutegravir.
- Identificar a frequência de falhas terapêuticas e efeitos adversos associados ao uso da TARV.
- Identificar fatores associados a efetividade terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos de acordo com o ARV utilizado.

3.2.2 Objetivos específicos do segundo estudo

- Avaliar a prevalência de falha virológica em adultos vivendo com HIV em uso de TARV, de 2000 a 2015.
- Verificar o perfil mutacional circulante do HIV em adultos em uso de TARV.
- Identificar fatores de risco para falha virológica em adultos vivendo com HIV.

IV. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Foram desenvolvidos dois estudos. Para a avaliação da efetividade e segurança de TARV contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz ou dolutegravir como primeira linha de tratamento, foi desenvolvido um estudo de coorte retrospectivo.

Para avaliar a prevalência de falha virológica em adultos vivendo com HIV em uso de TARV, foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Atendimento Especializado Hospital-Dia Engenheiro Manoel Figueira (SAE/HD) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). O mesmo foi implantado em 1996 e recebe, prioritariamente, pacientes portadores do HIV, além de alguns casos de outras deficiências imunológicas, alergias e problemas reumatológicos. Eles são encaminhados pelos diversos serviços da instituição e pelas unidades do SUS. O IMIP é credenciado pelo Ministério da Saúde (MS) como Centro de Referência Nacional para AIDS desde 1988. Em 1994, o MS criou uma nova modalidade de assistência aos pacientes HIV/aids, o chamado Hospital-Dia. Esse tipo de atendimento visa reduzir as internações hospitalares, ampliar e agilizar procedimentos terapêuticos no campo ambulatorial. O atendimento é multidisciplinar, abrangendo áreas como imunologia, psicologia, infectologia, odontologia, enfermagem, serviço social, pediatria e ginecologia. A equipe é formada por aproximadamente 20 profissionais e é treinada para trabalhar com cerca de 2.500 adultos registrados. Esse setor realiza consultas médicas, coletas de sangue, aplicação de medicamentos, transfusões e outros procedimentos especiais, numa área de 320 m², com 10 leitos.

4.3 População do estudo

A população do estudo foi composta por indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico de infecção pelo HIV em uso de TARV e em acompanhamento pelo SAE/HD do IMIP.

4.4 Critérios de elegibilidade

4.4.1.1 Critério de inclusão do primeiro estudo

Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico de HIV, em uso de esquemas antirretrovirais contendo LPV/r, ATV/r, EFV ou DTG como primeira linha de tratamento, com pelo menos seis meses de acompanhamento pelo SAE/HD, no período de abril de 1996 e outubro 2018 e, no mínimo, um resultado de exame de CV RNA HIV-1 e LT CD4⁺ antes e após o início da TARV.

4.4.1.2 Critério de exclusão do primeiro estudo

Foram excluídas da pesquisa PVHIV que haviam iniciado a TARV em outros serviços, uso anterior de ARV de forma profilática pré e pós exposição, portadores de coinfeções com hepatites B e C, HTLV, gestantes, portadores de hanseníase e neoplasias ainda em tratamento. Além disso, foram excluídos também os pacientes com insuficiência renal crônica e cardíaca, doenças hepáticas, autoimunes, dislipidemia e em uso de corticosteroides, antes do início da TARV.

4.4.2.1 Critério de inclusão do segundo estudo

Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico de HIV, em uso de TARV contendo IP ou ITRNN no período de janeiro de 2000 a dezembro 2015, com

pelo menos um ano de acompanhamento pelo SAE/HD e, no mínimo, uma quantificação de LT CD4⁺ e CV RNA HIV-1 anterior ao início do tratamento e uma posterior.

4.4.2.2 Critério de exclusão do segundo estudo

Foram excluídas PVHIV que haviam iniciado a TARV em outros serviços, portadores de coinfeções com hepatites B e C, HTLV e tuberculose, neoplasias em tratamento e gestantes, antes do início da TARV. Também foram excluídos aqueles cujo histórico de prescrições não estava presente no banco de dados do SICLOM.

4.5 Amostra

4.5.1 Amostra do primeiro estudo

O Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) fornece informações quanto ao tratamento atual empregado para cada paciente. Entretanto, com a evolução das recomendações do consenso brasileiro para esquemas de primeira linha é possível que existam diferenças entre o número de pacientes que utilizaram os referidos ARVs como primeira linha e o número total que é apresentado atualmente pelo SICLOM. Sendo assim, não foi possível calcular uma amostra por cada ARV utilizado. Portanto, para o cálculo amostral, uma estimativa do número total de sujeitos acompanhados no SAE/HD que utilizaram cada ARV como primeira linha foi obtida através de consulta ao SICLOM, chegando-se ao total estimado de 1.598 pacientes em uso de LPV/r, ATV/r, EFV ou DTG.

Por se tratar de estudo que avaliou mais de um ARV e múltiplos efeitos adversos e sucesso terapêutico com diferentes frequências de ocorrência, definiu-se uma prevalência estimada, utilizando dos efeitos adversos mais relevantes o de menor ocorrência relatada na literatura para cada antirretroviral. Diante disso, para o cálculo do

tamanho mínimo da amostra, a fim de garantir o poder amostral, foi utilizado o programa estatístico de domínio público, OpenEpi, versão 3.01¹⁰¹, sendo adotados o intervalo de confiança de 95%, frequência mínima de 3% (hiperglicemia)¹⁰² e erro máximo de 2%, perfazendo uma amostra mínima de 236 pacientes.

Os prontuários dos pacientes foram obtidos através de amostragem não probabilística a esmo, na qual o pesquisador procura ser aleatório, sem, no entanto, utilizar um sorteio rigoroso, nas dependências do arquivo médico do SAE/HD. Para os pacientes em uso de DTG, por se tratar de um antirretroviral de indicação e uso mais recente, recorreu-se ao SICLOM para compor uma lista de pacientes em uso e, utilizando-se o programa *Microsoft Excel 2017*, foram gerados números aleatórios, estabelecendo a ordem de verificação.

4.5.2 Amostra do segundo estudo

Para o cálculo amostral, foi utilizado programa o OpenEpi, versão 3.01¹⁰¹ e uma estimativa com base nos dados do serviço, de aproximadamente 2.500 pacientes cadastrados no SAE/HD em uso de TARV. Por se tratar de estudo abrangendo múltiplos esquemas de TARV, além da heterogeneidade na prevalência de falhas virológicas relatadas no Brasil¹⁰³⁻¹⁰⁶, definiu-se a prevalência estimada em 50%. Foi adotado um intervalo de confiança de 95%, erro máximo tolerável de 2%, perfazendo uma amostra de 1.225 paciente. Todos os prontuários dos pacientes do SAE/HD cadastrados no SICLOM foram verificados.

4.6 Coleta de dados

Para ambos os estudos, os dados foram coletados após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do IMIP/PE (ANEXO A e B). A coleta de

dados do primeiro estudo ocorreu no período de novembro de 2018 a maio de 2019 e a do segundo estudo ocorreu de agosto de 2016 a dezembro de 2017, ambas através de prontuários clínicos de pacientes adultos, em acompanhamento ambulatorial no SAE/HD. Todo o processo de coleta das pesquisas foi realizado nas dependências do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) no próprio SAE/HD. Aqueles que cumpriram os critérios de elegibilidade supracitados foram incluídos e cadastrados pela autora e demais pesquisadores previamente treinados.

Foi utilizado, ainda, para obtenção de resultados de exames laboratoriais de ambos os estudos, além da consulta aos prontuários, a consulta de sistemas eletrônicos de resultados de exames laboratoriais. Para períodos anteriores a 2012, foi consultado o SISCEL. Neste, além dos resultados de exames laboratoriais até o ano de 2011, foi possível verificar resultados de genotipagem e dispensação de antirretrovirais por paciente, através de interface entre o SISCEL e o SICLOM, que ocorreu no ano de 2011. A partir do ano de 2012, o IMIP passou a utilizar um sistema informatizado de laudos de exames laboratoriais específico que também foi consultado para resultados mais recentes.

4.6.1 Coleta de dados do primeiro estudo

Após a seleção dos prontuários, os dados referentes aos pacientes que faziam uso de LPV/r, ATV/r, EFV e DTG como primeira linha de tratamento foram registrados diretamente em planilha eletrônica (*Microsoft Excel* versão 2017), confeccionada com base em instrumento de coleta previamente padronizado (APÊNDICE A).

O instrumento de coleta continha informações pessoais e sociodemográficas, comportamentais e hábitos de vida; características clínicas (infecções oportunistas, presença de doenças crônicas anteriores a TARV, classificação clínica inicial do paciente, segundo os critérios do Centers for Disease Control and Prevention adaptados^{107,108});

TARV utilizada; coinfeções; além do histórico de exames de CV RNA HIV-1 e LT CD4⁺ e verificação de exames bioquímicos e hemograma. As descrições das variáveis epidemiológicas, clínicas e relacionadas ao uso da TARV, estão descritas no Quadro 4. Já as comorbidades pré-existentes avaliadas estão descritas conforme Quadro 5.

Quadro 4: Descrição das variáveis, fonte dos dados e categorias dos dados epidemiológicos avaliados dos indivíduos portadores de HIV incluídos na pesquisa.

Variável	Descrição	Fonte	Categorias
Variáveis sociodemográficas e clínicas			
Idade de início da TARV	Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data do início da TARV.	Cadastro e ficha de notificação	Em anos
Diagnóstico da infecção pelo HIV	Data da evidência laboratorial de infecção pelo HIV.	Prontuário e ficha de notificação	Data
Sexo	Sexo biológico.	Cadastro	1-Masculino 2-Feminino
Origem	Cidade onde o paciente reside por ocasião de início da TARV.	Cadastro e ficha de notificação	1-Região metropolitana de Recife 2-Interior de Pernambuco
Etnia	Cor da pele referida.	Ficha de notificação	1-Branco; 2-Não branco
Orientação sexual	Orientação sexual referida pelo paciente no início do acompanhamento.	Prontuário e ficha de notificação	1-Homossexual/bissexual 2-Heterossexual
Estado civil	Situação civil referida pelo paciente por ocasião do início da TARV.	Prontuário e ficha de notificação	1-Solteiro/ separado/ viúvo; 2-Casado/união estável
Escolaridade	Série frequentada até o início da TARV.	Prontuário e ficha de notificação	1-Até 8 anos de estudo 2-Mais de 9 anos de estudo
Ocupação	Trabalho formal ou informal referido pelo paciente por ocasião do início da TARV.	Prontuário e ficha de notificação	1-Desempregado; 2-Empregado/ Aposentado
Renda mensal	Valor referido pelo paciente na ocasião do início da TARV.	Prontuário	1-Até 1 salário mínimo 2->2salários mínimos
Comportamento de risco	Comportamento referido pelo paciente durante o uso da TARV.	Prontuário	1-Uso de drogas 2-Profissional do sexo 3-Não

Continua na página seguinte

Continuação do Quadro 4

Tabagismo/uso de álcool	Hábito de fumar cigarro/ingerir bebida alcoólica após a TARV.	Prontuário	1-Sim 2-Não
Coinfecções	Resultados de sorologias positivas durante o uso da TARV para hepatites B e C, sífilis, HTLV, toxoplasmose, citomegalovírus e tuberculose.	Prontuário, sistema de laudos de exames laboratoriais ou SISCEL	1-Positivo; 2-Negativo
Variável	Descrição	Fonte	Categorias
Situação clínica inicial	Classificação segundo os critérios do CDC adaptado*.	Prontuário e ficha de notificação	1-Estágio A; 2-Estágio B; 3-Estágio C
Doenças indicativas de aids	Presença de pelo menos uma doença ou sinais que constem nos critérios do CDC adaptado* ou somatório de pelo menos dez pontos no critério Rio de Janeiro/Caracas ¹⁰⁸ .	Prontuário e ficha de notificação	1-Sim 2-Não
Variáveis relacionadas a TARV			
Tempo entre o diagnóstico e início da terapia antirretroviral	Intervalo de tempo entre data da evidência laboratorial de infecção pelo HIV e a prescrição do esquema de TARV contendo os ARV pesquisados.	Prontuário, ficha de notificação e SISCEL	Em dias
Tempo de uso da TARV	Intervalo de tempo entre a prescrição do esquema de TARV contendo os ARV pesquisados e a data final de uso da TARV. Para pacientes ainda em uso da TARV investigada, a data final considerada foi o último dia de coleta de dados.	Prontuário, confirmada por consulta ao SISCEL	Em dias
Adesão ao tratamento	Relato médico de que o paciente fazia uso regular da TARV, confirmado pelos registros do SISCEL	Prontuário, confirmada por consulta ao SISCEL	1-Sim 2-Não
Efetividade terapêutica	Máxima supressão viral após seis meses do início do tratamento. O limite máximo de detecção em ensaios de CV RNA HIV-1 utilizados durante o período do estudo variou entre ≤ 400 cópias/ml (até o ano de 2004), ≤ 50 cópias/ml (até o ano de 2013) e ≤ 40 cópias/ml (até os dias atuais)	Prontuário, sistema de laudos de exames laboratoriais ou SISCEL	1- Sim 2- Não
Efeitos adversos	Relato médico de efeito indesejável pelo paciente, motivando ou não a troca do antirretroviral.	Prontuário	1-Sim (especificar) 2-Não

Continua na página seguinte

Continuação do Quadro 4

Tempo até a supressão	Intervalo de tempo entre a prescrição da TARV investigada e o alcance máxima supressão viral	Prontuário, sistema de laudos de exames laboratoriais ou SISCEL	Em dias
-----------------------	--	---	---------

Legenda: ARV: Antirretroviral; CDC: Centers for Disease Control and Prevention²⁰; CV RNA HIV-1: Quantificação da concentração de RNA do HIV-1 no plasma; SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais; TARV: Terapia antirretroviral.

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Quadro 5: Descrição das comorbidades pré-existentes que foram avaliadas nos prontuários dos indivíduos portadores de HIV incluídos na pesquisa.

Comorbidade	Descrição
Doença cardiovascular	Relato médico, ou uso de medicações para hipertensão arterial sistêmica, doença vascular periférica, ou relato de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico.
Desordens Psiquiátricas	Relato médico, ou de uso de medicação psiquiátrica, ou acompanhamento psiquiátrico.
Doença autoimune	Relato médico de lúpus, artrite reumatoide, doença de Crohn, esclerose múltipla, vitiligo, psoríase, púrpura trombocitopênica idiopática, hepatite autoimune, anemia hemolítica autoimune, doença celíaca, diabetes mellitus tipo 1, outra.
Diabetes mellitus tipo 2	Relato médico, ou uso de medicação para diabetes mellitus tipo 2, ou 2 exames com glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dl}$
Neoplasia	Relato de neoplasia definidora (Sarcoma de Kaposi, Linfomas de Burkitt, imunoblástico, de Hodgkin e primário do sistema nervoso central, câncer cervical invasivo, anal e testicular e melanoma) ou não de aids
Doença renal	Relato médico, ou de uso de medicações para insuficiência renal e tumores renais, nefrites, rins policísticos e hemodiálise.
Doença de fígado	Relato médico ou uso de medicações para cirrose hepática, hepatite A, esteatose hepática, síndromes de Gilbert, Crigler-Najjar e Dubin-Johnson
Osteoporose	Relato médico, ou uso de medicações, ou fraturas

Fonte: Elaborado pela própria autora.

4.6.2 Coleta de dados do segundo estudo

Após a seleção dos prontuários, os dados foram registrados em planilhas eletrônicas (*Microsoft Excel* versão 2013) contendo as informações sociodemográficas e clínicas constantes no Quadro 4. Para cada prontuário eletrônico analisado cujo paciente

não alcançou a supressão virológica, foi verificado o relatório de genotipagem viral, se disponível, extraindo as mutações encontradas nos genes da protease HIV e transcriptase reversa, perfil de resistência aos ARV, de acordo com o algoritmo de interpretação de resistência genotípica do HIV da Universidade de Stanford e do Ministério da Saúde⁸⁸, além da verificação do subtipo viral.

Ademais, foram verificadas as seguintes variáveis:

- Histórico de esquemas de TARV, com registro de eventuais trocas através das informações registradas no SISCEL e SICLOM.
- Adesão aos esquemas de TARV, estimada indiretamente com a razão de posse do medicamento (*medication possession ratio*, MPR na sigla em inglês). Em suma, a MPR é a razão entre o tempo em que o paciente estava com medicação disponível (numerador) e o tempo de observação do estudo (denominador). Geralmente varia entre 0% a 100%¹¹⁰. Uma adesão é considerada boa quando o $MPR \geq 80\%$, ou seja, o paciente estava reavendo os remédios com regularidade para ter remédio disponível em pelo menos 80% de um período de tempo determinado (em outras palavras, não atrasou significativamente o recebimento da dose mensal). A MPR foi calculada com a ajuda das datas de dispensação registradas no SICLOM.
- Falha virológica foi definida como dois exames consecutivos de CV RNA HIV-1 consecutivos > 500 cópias/mL a qualquer momento após a supressão inicial⁵⁶.

4.7 Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico IBM SPSS versão 20 para Windows. Previamente testou-se a normalidade da amostra por meio do teste Shapiro-Wilk. A homogeneidade de variância entre os grupos foi analisada pelo teste de Levene. Foi utilizada estatística descritiva para apresentação dos dados, utilizando-se média e

intervalo de confiança de 95% (distribuição normal) ou mediana e amplitude interquartil (dados não normais), para variáveis numéricas e distribuição de frequência relativa para variáveis categóricas.

Para a comparação dos quatro grupos de antirretrovirais foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e, para as variáveis contínuas, o teste de Kruskal-Wallis (dados não normais) seguido pelo teste *post-hoc* de Dunn. Para comparar os efeitos dos tratamentos nos LT CD4⁺, foi utilizada as Equações de Estimações Generalizadas (*Generalized Estimating Equations – GEE*), seguido de *post-hoc* das comparações por pares, usando a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Análise de regressão logística foi utilizada para analisar os fatores de risco para a efetividade e efeitos adversos da TARV. Para todas as análises, foi considerado como significativo o valor de $P < 0,05$.

4.8. Considerações éticas

O primeiro estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP/PE, sob o CAAE 00172318.9.0000.5201. O segundo estudo foi aprovado pelo CEP da Universidade Federal de Pernambuco -UFPE, sob o CAAE 56439116.6.0000.5208, este estudo faz parte de um projeto denominado “Desfechos desfavoráveis da terapia anti-HIV-1: efeitos adversos, abandono de tratamento e falhas terapêuticas – um levantamento dos atendimentos no hospital dia do IMIP (2000 a 2015)”.

Todas as diretrizes estabelecidas pela resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, foram observadas no delineamento deste estudo. Como se trataram de pesquisas em fontes documentais por meio da revisão de prontuários dos pacientes, não foi obtido o Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no entanto, os autores se

comprometeram formalmente por meio do Termo de Confidencialidade dos Dados com a garantia da privacidade das informações, além da anuência da instituição detentora dos prontuários.

V. RESULTADOS

Seguindo as normas da Pós-graduação *stricto sensu* em Saúde Materno Infantil do IMIP, os resultados desta tese de doutorado estão apresentados em forma de artigo científico, na seguinte ordem:

Primeiro artigo: “Efetividade e segurança das terapias antirretrovirais contendo lopinavir, atazanavir, efavirenz e dolutegravir”, que foi submetido a Revista de Saúde Pública em novembro de 2019 (comprovante no ANEXO C) e está em processo de avaliação.

Segundo artigo: “Profile of individuals living with HIV-1 failing antiretroviral therapy in Recife, Brazil: a retrospective survey (2000 to 2015)”, foi submetido à revista acadêmica *Journal of Epidemiology & Community Health* em novembro de 2019 (comprovante no ANEXO D) e está em processo de avaliação.

**Efetividade e segurança das terapias antirretrovirais contendo lopinavir,
atazanavir, efavirenz e dolutegravir**

Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães^I, José Kayque Neves^{II}, Maria Beatriz Rodrigues Esteves Moura^{II}, Cláudia Menezes Cavalcante^{II}, Luiz Cláudio Arraes de Alencar^I, Edvaldo da Silva Souza^{I,II}

^I Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, IMIP. Departamento de Pós-graduação em Medicina Integral. Recife, PE, Brasil.

^{II} Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS-IMIP. Departamento de Medicina. Recife, PE, Brasil.

Correspondência:

Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães

Departamento de Pós-graduação *stricto sensu* – Instituto de Medicina Integral Prof.

Fernando Figueira, IMIP. R. dos Coelhos, 300 - Boa Vista, Recife - PE, 50070-550

E-mail: magalhaes.marinag@gmail.com

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar a efetividade e segurança da terapia antirretroviral (TARV) contendo lopinavir/ritonavir (LPV / r), atazanavir/ritonavir (ATV / r), efavirenz (EFV) ou dolutegravir (DTG) como primeira linha de tratamento em adultos com HIV. Para isso, foi realizada uma coorte retrospectiva, por meio da análise de prontuários e sistema de informação de indivíduos adultos vivendo com HIV-1, acompanhados em um serviço de atendimento especializado do Recife, Brasil. A efetividade foi definida como supressão viral e a segurança como ausência de relato em prontuários de efeitos adversos. Foram avaliados 264 pacientes que iniciaram a TARV entre 1996 e 2018, dos quais 36,4% estavam em uso de esquemas contendo EFV, 33,3% contendo DTG, 17,4% contendo LPV / r e 12,9% contendo ATV / r. A mediana de idade foi de 38 anos, sendo 50,4% do sexo feminino. A supressão viral foi alcançada em 87,3% dos pacientes, sem diferença estatística entre os antirretrovirais. O aumento dos linfócitos T CD4⁺, alcançando 500 células / mm³ ocorreu em 63,0% dos pacientes. A adesão a TARV foi associada a efetividade do tratamento, independentemente do antirretroviral utilizado (RR 415,9, IC95% [25,0 – 6940,6], p < 0,001). Em relação aos efeitos adversos relacionados à TARV, estes ocorreram em 38,0% dos pacientes e pode-se verificar que esquemas baseados no DTG apresentaram menor risco de efeitos adversos comparados aos demais antirretrovirais (RR 0,11, IC95% [0,04 – 0,29], p < 0,001). Foi possível evidenciar que os antirretrovirais estudados apresentaram efetividade semelhantes quando utilizados na TARV de primeira linha e o DTG esteve associado a menor probabilidade de ocorrência de efeitos adversos.

Palavras-chave: Infecções por HIV, antirretrovirais, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of antiretroviral therapy (ART) containing lopinavir / ritonavir (LPV / r), atazanavir / ritonavir (ATV / r), efavirenz (EFV) or dolutegravir (DTG) as the first line of treatment in adults with HIV. For this, a retrospective cohort was performed through the analysis of medical records and information system of adult individuals living with HIV-1, followed up in a specialized care service in Recife, Brazil. Effectiveness was defined as viral suppression and safety as no report in adverse effect records. We evaluated 264 patients who started ART between 1996 and 2018, of which 36.4% were on EFV-containing regimens, 33.3% on DTG, 17.4% on LPV / r, and 12.9% on ATV / r. The median age was 38 years and 50.4% were female. Viral suppression was achieved in 88.7% of patients, with no statistical difference between ARVs. The increase in CD4⁺ T lymphocytes reaching 500 cells / mm³ occurred in 63.0% of the patients. ART adherence was associated with treatment effectiveness, regardless of the antiretroviral used (RR 415.9, 95% CI [25.0 - 6940.6], p <0.001). Regarding adverse effects related to ART, these occurred in 38.0% of patients and it can be seen that DTG-based regimens had a lower risk of adverse effects compared to other antiretrovirals (RR 0.11, 95% CI [0.04 - 0.29], p <0.001). It was possible to evidence that the antiretrovirals studied had similar effectiveness when used in first-line ART and the DTG was associated with a lower probability of adverse effects.

Key Words: HIV Infections, Antiretrovirals, Adverse Effects, and Drug-Related Adverse Reactions

INTRODUÇÃO

O acesso à terapia antirretroviral (TARV) reduziu consideravelmente a morbidade e mortalidade em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV), devido à supressão virológica durável e ao aumento dos linfócitos T CD4⁺ (LT CD4⁺). Isso possibilitou a transformação do prognóstico de uma doença potencialmente fatal em uma condição crônica que requer manejo vitalício, além de prevenir a transmissão do HIV¹⁻³. No entanto, todas as TARV estão associadas a efeitos adversos, os quais são os motivos mais comuns para mudança, interrupção ou não adesão ao tratamento, o que pode ocasionar falha terapêutica⁴.

As diretrizes internacionais recomendam que a TARV de primeira linha compreenda dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN) e um agente central⁵⁻⁸. Dessa forma, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁷, foi preconizado no Brasil, desde 2017, uso do inibidor da integrase (INI) dolutegravir (DTG), junto aos ITRNs tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e lamivudina (3TC)^{8,9}. Até então, o antirretroviral (ARV) preferencial recomendado era o inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN) efavirenz (EFV), tendo como alternativas terapêuticas, nos casos de contraindicação e intolerância, os inibidores da protease (IP) potencializados com ritonavir, lopinavir (LPV/r) e atazanavir (ATV/r). Esses, comumente prescritos anteriormente, são recomendados pelos protocolos atuais apenas se contraindicado o uso de DTG e EFV ou em casos de falha terapêutica, compondo esquemas de resgate^{8,9}.

Dentre os efeitos adversos mais comumente associados ao uso de esquemas contendo LPV/r, estão a ocorrência de diarreia e náuseas, bem como o aumento dos níveis de triglicerídeos e colesterol total. Já em esquemas contendo o ATV/r é relatado o aumento da bilirrubina total. Em relação aos efeitos adversos atribuídos aos esquemas contendo EFV e DTG, estes estão relacionados ao sistema nervoso central, como tontura

e insônia e transtornos como depressão, no caso do EFV e para o DTG insônia é o mais comumente relatado na literatura^{5,10,11}.

Com o avançar da idade, PVHIV passarão pelo processo de envelhecimento natural e, simultaneamente, pelas consequências da infecção pelo HIV e do uso de ARVs por um longo tempo^{2,12}. Isso inclui o desenvolvimento de mutações de resistência e dificuldades de manutenção da TARV inicial, principalmente em relação à tolerabilidade e adesão^{1,2}. Portanto, o desenvolvimento de ARVs mais seguros e efetivos, além do conhecimento dos perfis de toxicidade dos ARVs, aos quais essas pessoas foram expostas, constitui um desafio de saúde pública mundial.

Contudo, apesar da importância da vigilância contínua para manutenção da terapia inicial e, quando necessário, para a transição de novos medicamentos ser fundamental para a sustentabilidade dos programas de controle da aids, ainda são poucos os estudos comparativos sobre a efetividade e segurança relacionados à TARV de primeira linha utilizadas no contexto brasileiro^{13,14}.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a efetividade e segurança da TARV contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz ou dolutegravir como primeira linha de tratamento em adultos com infecção pelo HIV-1.

MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo de coorte retrospectiva de pacientes portadores de HIV-1 em uso de TARV, em acompanhamento pelo Serviço de Atendimento Especializado e Hospital-Dia (SAE/HD) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). O IMIP é um complexo hospitalar público filantrópico localizado em Recife, Pernambuco, no nordeste brasileiro, que atende pessoas pobres de Recife e região metropolitana e outras cidades do interior. O SAE/HD é credenciado pelo Ministério da

Saúde (MS) como Centro de Referência Nacional para aids, no qual é oferecido atendimento multidisciplinar para PVHIV.

Foram considerados elegíveis indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HIV, de ambos os gêneros e com idades acima de 18 anos, em uso de esquemas antirretrovirais contendo LPV/r, ATV/r, EFV ou DTG como primeira linha de tratamento. Estes deveriam estar em acompanhamento pelo SAE/HD entre abril de 1996 e outubro 2018, com pelo menos um resultado de exame de carga viral plasmática do RNA do HIV-1 (CV RNA HIV-1) e LT CD4⁺ anterior e posterior ao início do tratamento e seis meses de acompanhamento.

Foram excluídos PVHIV que haviam iniciado a TARV em outros serviços, uso anterior de ARVs de forma profilática, portadores de coinfeções com hepatites B e C, HTLV, gestantes, portadores de hanseníase e neoplasias definidoras ainda em tratamento, além de insuficiência renal crônica e cardíaca, doenças hepáticas, autoimunes, dislipidemia e uso de corticosteroides, antes do início da TARV.

Para o cálculo amostral, estimou-se que 1598 pacientes faziam uso de LPV/r, ATV/r, EFV ou DTG, por meio de consulta ao Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Entretanto, por se tratar de estudo que avaliou mais de um ARV, múltiplos efeitos adversos e a efetividade terapêutica com diferentes frequências, foi definida uma prevalência estimada utilizando, dos efeitos adversos mais relevantes, o de menor ocorrência relatada na literatura. Diante disso, utilizou-se o programa de domínio público OpenEpi, versão 3.01¹⁵, sendo adotados o intervalo de confiança de 95%, frequência mínima de 3% (hiperglicemia)¹⁶ e erro máximo de 2%, perfazendo uma amostra de 236 pacientes.

Os prontuários dos pacientes foram obtidos através de amostragem não probabilística a esmo, nas dependências do arquivo médico do SAE/HD. Para os

pacientes em uso de DTG, por se tratar de um antirretroviral de indicação e uso mais recente, recorreu-se ao SICLOM para compor uma lista de pacientes em uso e, utilizando-se o programa *Microsoft Excel 2017*, foram gerados números aleatórios, estabelecendo a ordem de verificação.

Os dados foram coletados no período de outubro de 2018 a maio de 2019, por meio das informações dos prontuários clínicos, do sistema informatizado de laudos de exames laboratoriais e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral (SISCEL). Por meio do SISCEL, foi possível verificar exames de contagem de LT CD4⁺ e CV RNA HIV-1 até o ano de 2011 e resultados de genotipagem e dispensação de ARVs por paciente a partir de 2011.

Os pacientes foram acompanhados por todo o período em que fizeram uso dos ARVs de interesse para o estudo, sendo o fim do uso considerado por intermédio do relato de troca no prontuário com as datas confirmada pelas informações do SISCEL. Os dados foram registrados em planilha computadorizada, confeccionada com base em questionário previamente padronizado contendo informações sociodemográficas (data de nascimento, cidade de residência, etnia, sexo, estado civil, orientação sexual, escolaridade, ocupação e renda); comportamentais e hábitos de vida (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e ser profissional do sexo); dados clínicos e laboratoriais (transmissão, infecções oportunistas, presença de doenças crônicas anteriores à TARV e classificação clínica inicial, segundo os critérios do Centers for Disease Control and Prevention [CDC] adaptado)^{17,18}; resultados de exames laboratoriais e genotipagem); TARV utilizada (tempo entre o diagnóstico e o início da TARV, tempo de uso da TARV, esquema terapêutico, adesão relatada pelo médico no prontuário e confirmada pelos registros do SICLOM, efeitos adversos e falhas terapêuticas) e coinfeções (hepatites B e C, sífilis, HTLV, toxoplasmose, citomegalovirus e tuberculose).

A efetividade terapêutica foi definida como máxima supressão viral após seis meses do início do tratamento. O limite máximo de detecção em ensaios de carga viral utilizados durante o período do estudo variou entre ≤ 400 cópias/ml (até o ano de 2004), ≤ 50 cópias/ml (até o ano de 2013) e ≤ 40 cópias/ml (até os dias atuais) 19. Também foi avaliada a recuperação imunológica (aumento dos níveis de LT CD4⁺) durante o acompanhamento. O parâmetro de segurança do uso da TARV incluiu o relato em prontuários de efeito adverso, motivando ou não a troca do antirretroviral.

Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico IBM SPSS versão 20 para Windows. Previamente, testou-se a normalidade da amostra por meio do teste Shapiro-Wilk. A homogeneidade de variância entre os grupos foi analisada pelo teste de Levene. Foi utilizada estatística descritiva para apresentação dos dados utilizando-se média e intervalo de confiança (IC) de 95% (distribuição normal) ou mediana e amplitude interquartil (IIQ, dados não normais) para variáveis numéricas e distribuição de frequência relativa para variáveis categóricas.

Para a comparação dos quatro grupos de antirretrovirais foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e para as variáveis contínuas o teste de Kruskal-Wallis (dados não normais) seguido pelo teste post-hoc de Dunn. Para comparar os efeitos do tratamento nos LT CD4⁺, foram utilizadas as Equações de Estimações Generalizadas (*Generalized Estimating Equations* – GEE), seguidas de post-hoc das comparações por pares usando a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. A análise de regressão logística foi utilizada para analisar os fatores de risco para a efetividade e efeitos adversos da TARV. Em todas as análises, foi considerado como significativo o valor de $P < 0,05$.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE (CAAE 00172318.9.0000.5201).

RESULTADOS

Inicialmente foram selecionados 396 pacientes adultos portadores de HIV-1, que estavam em acompanhamento no SAE/HD, e foram excluídos 132 pacientes, de acordo com os critérios de elegibilidade do estudo. Os motivos pelos quais os pacientes foram excluídos estão apresentados no fluxograma de seleção dos pacientes (Figura 1). Dos 264 pacientes que fizeram parte do estudo, foram utilizados esquemas contendo o EFV 36,4% (n=96), contendo DTG 33,3% (n=88), o LPV/r 17,4% (n=46) e o ATV/r por 12,9% (n=34).

As características demográficas e sociais dos participantes incluídos na pesquisa estão apresentadas na Tabela 1. Considerando o total de participantes, a mediana da idade foi de 38 anos (IIQ = 30 - 43); 86,4% residiam na capital ou região metropolitana de Recife (RMR); 50,4% eram do sexo feminino, para as quais a transmissão do HIV-1 se deu por via sexual heterossexual, enquanto no sexo masculino a categoria de exposição para a infecção pelo HIV-1 mais prevalente foi de homens que fazem sexo com homens (HSH), correspondendo a 54,3% dos homens ($p < 0,05$).

A maior parte dos pacientes em uso de LPV/r (78,3%) e ATV/r (70,6%) eram do sexo feminino, casados(as) ou que viviam com parceiros(as) (77,3% e 81,5%, respectivamente), heterossexuais (90,9% e 94,1%, respectivamente) e desempregados(as), para LPV/r (61,9%) e empregados(as), para ATV/r (51,6%) ($p < 0,05$). A maior parte dos pacientes em uso de EFV eram casados(as) ou estavam vivendo com parceiros(as) (60,5%), empregados(as) (59,1%) e heterossexuais (76,9) ($p < 0,05$).

Os pacientes em uso de DTG eram, em sua maioria, do sexo masculino (70,5%), não viviam com parceiros(as) (57,9%) e estavam empregados(as) (65,1%) ($p < 0,05$).

Quanto às comorbidades relatadas antes do início da TARV, pode-se observar que não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$), sendo a desordem psiquiátrica registrada em 5,7% dos pacientes, com relatos de depressão (5,0%), ansiedade e síndrome do pânico (0,7%).

Em relação à prevalência de sintomas indicativos de aids, considerando o critério CDC adaptado^{17,18}, não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). A toxoplasmose cerebral foi a doença indicativa mais prevalente nos pacientes em uso de LPV/r (8,6%), EFV (7,2%) e DTG (5,7%), enquanto para os pacientes em uso de ATV/r foi a candidose de esôfago (5,9%). Quanto ao critério Rio de Janeiro Caracas¹⁸, o sintoma mais relatado para todos os grupos de ARV foi a anemia e/ou linfopenia, acometendo 55,1% dos pacientes. Contudo, 10,6% dos participantes apresentaram inicialmente sintomas definidores de aids compatíveis com o estágio C da infecção pelo HIV^{17,18}.

Foi observada diferença significativa ($p < 0,001$) entre o grupo em uso de DTG e os demais, em relação à mediana de tempo entre a data de diagnóstico e o registro do início da TARV, conforme mostra a Tabela 2. Regimes contendo LPV/r foram iniciados após 165 (IIQ = 21 – 957) dias, contendo ATV/r após 240 (IIQ = 83 – 1191) dias e contendo o EFV após 119 (IIQ = 30 – 705) dias, enquanto os regimes contendo DTG foram iniciados após 46 (IIQ = 15 - 136) dias do diagnóstico. Todos esses antirretrovirais compuseram esquemas combinados com dois ITRN/ITRNt. Dentre eles, a combinação mais utilizada foi com TDF e 3TC ($n = 147$; 55,7%), seguida de AZT e 3TC ($n = 115$; 43,6%) e abacavir com 3TC ($n = 2$; 0,8%).

No que diz respeito ao tempo de uso de cada ARV, ocorreu diferença significativa entre o DTG e os demais antirretrovirais ($p < 0,001$). A mediana de tempo de uso do DTG

foi de 87 (IIQ = 63 – 104) semanas, enquanto para os pacientes em uso de esquemas contendo LPV/r foi de 185 (IIQ = 102 – 315) semanas, para ATV/r foi de 204 (IIQ = 98 – 293) semanas e 204 (IIQ = 118 – 363) semanas para aqueles em uso de EFV.

Dos pacientes que ainda fazem uso da primeira linha de tratamento, esses correspondem a 57,9% do total de participantes, o que equivale a 58,8% daqueles que iniciaram esquemas contendo ATV/r, com uma mediana de tempo de uso de 193 (IIQ = 125 – 280) semanas até o último dia de verificação no serviço; 49,0% utilizando o EFV há 204 (IIQ = 118 – 363) semanas e 97,7% ainda em uso do esquema contendo DTG há 87 (IIQ = 63 – 104) semanas.

Quanto às características clínicas e laboratoriais dos pacientes antes do início da TARV (Tabela 2), não houve diferença entre os grupos de ARVs em relação à proporção inicial de LT CD4⁺ e situação clínica ($p > 0,05$). Contudo, destaca-se que 57,6% dos pacientes possuíam níveis de LT CD4⁺ abaixo de 350 células/mm³ e 27,6% apresentavam níveis de LT CD4⁺ menores que 200 células/mm³. A imunossupressão avançada, caracterizada pelos níveis de LT CD4⁺ menores que 200 células/mm³ e pela presença de sinais e sintomas definidores de aids, foi encontrada em 7,7% dos pacientes.

Foram observados valores mais elevados de CV RNA HIV-1 no início do tratamento com DTG comparado aos pacientes tratados com LPV/r e ATV/r ($p < 0,05$). Porém, não se observaram variações clinicamente consideráveis dos valores em logaritmo de base 10 (log 10) (superior a 0,5 log₁₀ cópias/ml) entre os grupos.

Ocorreu redução da CV RNA HIV-1 e aumento dos LT CD4⁺, quando comparados o período pré-tratamento e o último exame registrado no prontuário ($p < 0,05$). Os pacientes em uso de LPV/r e ATV/r apresentaram níveis mais elevados de LT CD4⁺, quando comparados aos valores medianos alcançados pelos pacientes em uso de DTG ($p < 0,05$) no último exame. Ao total, 63,0% dos pacientes alcançaram níveis de LT

CD4⁺ acima de 500 células/mm³, correspondendo a 67,4% dos pacientes em uso de TARV contendo LPV/r, 77,4% com ATV/r, 66,0% com EFV e 54,5% com DTG.

A supressão viral foi observada em 87,3% dos pacientes, independentemente do esquema utilizado, sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$). A mediana de tempo entre o início da TARV e o primeiro exame demonstrando supressão viral foi de 27 (IIQ = 16 – 34) semanas para o grupo LPV/r, 27 (IIQ = 19 – 46) semanas no ATV/r, 21 (IIQ = 11 – 40) semanas no EFV e 17 (IIQ = 13 – 28) semanas no DTG.

Considerando a combinação de supressão viral e ausência de efeitos adversos, o DTG mostrou-se superior aos demais ARVs ($p < 0,001$), com 88,6% dos pacientes sem tais eventos, seguido pelo ATV/r, no qual houve efetividade terapêutica e ausência de efeito adverso em 50,0% dos pacientes, para EFV 42,7% e LPV/r 39,1%.

Pelo menos uma reação adversa relacionada à TARV ocorreu em 38,0% dos pacientes. Esquemas contendo DTG apresentaram uma prevalência de 10,2% de efeitos adversos, seguido do ATV/r 47,1%, EFV 52,1% e LPV/r com 54,3%, conforme pode ser observado na Tabela 3. A troca do ARV foi necessária para 21,3%. Verificou-se que as reações adversas mais prevalentes para o esquema contendo LPV/r foram diarreia (26,1%), seguida de dislipidemia (19,6%), enquanto para ATV/r foram a icterícia (17,6%), náusea e dislipidemia (ambas com $n = 4$; 11,5%). Nos pacientes em uso de EFV, tontura (13,5%) e insônia (12,5%) foram os mais frequentemente relatados e, no DTG, insônia (6,8%) foi a mais comum.

Em relação à efetividade terapêutica, alcançada por 87,3% dos pacientes, na análise multivariada, apresentada na Tabela 4, não houve diferença entre os esquemas de TARV utilizados, bem como associação com LT CD4⁺ ou CV RNA HIV-1 inicial dos pacientes pesquisados ($p > 0,05$). Todavia, verificou-se como fator de risco independente

para o sucesso da TARV a regularidade de adesão ao tratamento (RR 415,9, IC95% [25,0 – 6940,6], $p < 0,001$).

Na análise multivariada dos fatores associados aos efeitos adversos associados a TARV, demonstrou-se que o DTG apresentou menor risco de efeitos adversos comparado aos demais ARVs, independentemente da idade, sexo, situação clínica inicial, tabagismo/etilismo e CV RNA HIV-1 inicial (RR 0,11, IC95% [0,04 – 0,29], $p < 0,001$).

Durante o acompanhamento ambulatorial, 19,4% dos pacientes tiveram registro de uma ou mais coinfeção por tuberculose, hepatite B ou C e sífilis. A presença de tuberculose foi de 10,7% dos pacientes e foi maior nos pacientes em uso de EFV (7,3%). As hepatites B e C ocorreram em 8,7% dos pacientes em uso de TARV. A sífilis foi presente em 17,4% e em todos os grupos de pacientes, com maior proporção para o DTG. Não houve sorologia positiva para HTLV em nenhum dos grupos de pacientes.

DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que todos os esquemas de TARV de primeira linha contendo LPV/r, ATV/r, EFV e DTG foram efetivos para supressão viral, sem diferença entre os grupos. A supressão viral foi alcançada por 87,3% dos pacientes e pelo menos um efeito adverso foi observado em 38,0% dos participantes, sendo que aqueles em uso de esquemas contendo DTG apresentaram menor risco de efeitos adversos quando comparados aos demais ARVs estudados ($p < 0,001$).

Em metanálise de ensaios clínicos de fase 3 e 4, com 17000 pacientes, houve superioridade do DTG, que demonstrou uma probabilidade de supressão viral significativamente maior do que ATV/r, LPV/r e EFV²⁰. Esse achado diferiu do resultado do presente estudo, no qual a supressão viral ocorreu independentemente da TARV utilizada. Contudo, essa revisão apresentou resultado semelhante, no que se refere à

ocorrência de efeitos adversos, considerando o DTG como o ARV mais seguro²⁰. A importância desse dado se deve ao fato de que o perfil de toxicidade, bem como a ocorrência de efeitos adversos da TARV, pode estar relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade das PVHIV, bem como o aumento de custos dos serviços de saúde²¹.

Em ensaio clínico de não inferioridade com 499 mulheres previamente não tratadas, os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos DTG e ATV/r, demonstrando segurança similar entre eles²². Esquemas contendo DTG não são indicados para mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar. Como alternativa, o uso de esquemas baseados em ATV/r podem ser considerados, quando não for possível o uso de EFV⁸.

Quanto às características dos pacientes incluídos neste estudo, a mediana de idade encontrada corrobora a faixa etária de maior concentração dos casos de aids na população brasileira¹². No entanto, evidenciou-se diferença entre a mediana de idade encontrada para o EFV (39 anos) e para DTG (36 anos). Esse fato pode estar relacionado à taxa de detecção de aids ter sofrido um aumento entre jovens de 20 a 24 anos desde 2016, próximo ao período de introdução do DTG como ARV de primeira linha no Brasil^{9,12}.

Observou-se um predomínio do sexo feminino para os grupos de LPV/r e ATV/r, diferindo do DTG. Esta diferença pode ter se dado devido à contraindicação do uso do DTG para mulheres com possibilidade de engravidar ou grávidas⁸. Ademais, de acordo com as notificações nacionais do Ministério da Saúde¹², bem como em outros estudos brasileiros, existe predominância do sexo masculino, sobretudo HSH¹²⁻¹⁴. O crescimento da proporção de homens infectados também pode explicar a porcentagem maior de homossexuais presentes no grupo de DTG, quando comparado aos demais, além do fato

do HSH ser a categoria de exposição ao HIV mais prevalente, superando a proporção de casos notificados como exposição heterossexual pela primeira vez na última década¹².

Concordando com o que é descrito em outros estudos sobre as características clínicas e laboratoriais dos pacientes antes da TARV^{11,13,14,23,24}, a situação clínica inicial foi semelhante entre os grupos, estando a maior parte dos pacientes classificados nos estágios A ou B¹⁷, apresentando anemia e/ou linfopenia, diarreia e caquexia como os sinais e sintomas mais prevalentes. A toxoplasmose cerebral foi a doença definidora de aids mais comum (7,1% dos casos). De fato, essa é a infecção oportunista do sistema nervoso central mais prevalente associada ao HIV²³.

Quanto ao tempo entre o diagnóstico do HIV e o início da TARV, foi observado que os pacientes iniciaram mais precocemente a TARV contendo DTG quando comparado aos demais ARVs. Este achado pode estar relacionado ao fato de que, no Brasil, desde 2013, é recomendado o início imediato da TARV para todas as PVHIV²⁵, sendo o DTG o primeiro ARV implantado como primeira linha de tratamento após esse período. Nesse sentido, o início precoce da TARV tem sido estimulado e relacionado a melhores resultados clínicos, como aumento da supressão viral e adesão ao tratamento e aos cuidados nos primeiros 12 meses^{9,26,27}.

Após o início da TARV, pode-se observar que todos os ARVs foram efetivos no aumento dos LT CD4⁺ e diferença estatística foi encontrada na média da contagem de LT CD4⁺ para o grupo LPV/r e ATV/r, quando comparado ao DTG. Esse dado difere da literatura, pois, semelhante à supressão virológica, o DTG foi estimado como tendo um maior aumento médio significativo de células CD4⁺ em relação ao LPV/r, ATV/r, e EFV^{11,20,28}. Estudos comparando esquemas de TARV contendo EFV, LPV/r e ATV/r não mostraram diferença significativa relacionada ao aumento da contagem dos LT CD4⁺

entre os grupos, entretanto, o LPV/r pareceu apresentar uma resposta mais lenta, quando comparado ao EFV^{10,29}.

A supressão viral foi alcançada por 87,0% dos pacientes em uso de esquemas contendo LPV/r, 84,4% daqueles que utilizaram ATV/r, 88,2% para EFV e 89,7% para DTG. Estes valores foram próximos aos encontrados por Miro et al., após 48 semanas de tratamento, com regimes baseados em EFV (85,7%), LPV/r (82,8%) e ATV/r (80%)²⁹. Quanto ao DTG, este demonstrou uma eficácia de 88%, quando comparado ao EFV (81%), também após 48 semanas de acompanhamento¹¹.

Em estudos comparativos entre os IPs LPV/r e ATV/r, ocorreu um menor risco de falha virológica em 12 meses e menos efeitos adversos para os esquemas contendo ATV/r^{30,31}. No entanto, esquemas contendo ATV/r mostraram-se inferiores em relação àqueles contendo EFV em um mesmo período de acompanhamento³². Algo que pode ter contribuído para esse resultado é o advento da terapia combinada para o EFV, uma vez que a quantidade maior de comprimidos pode levar à redução da adesão, resultando em descontinuações do tratamento e no desenvolvimento de resistência³³.

A adesão à TARV foi associada à efetividade do tratamento, independentemente do ARV utilizado, não apresentando diferença estatística para o ATV/r. A relação entre a adesão à TARV e sua efetividade é reconhecida na literatura³³⁻³⁵. Cerca de 13,6% dos pacientes possuíam relato em prontuário de não adesão à TARV. Vale salientar que o registro no prontuário pode ser inferior ao valor real da adesão e o uso irregular dos ARV, além de acarretar a resistência viral, pode, por consequência, aumentar o risco de morbidade e mortalidade associada à aids, gerando altos custos para o sistema de saúde³³. Nosso estudo evidenciou que a adesão ao uso dos ARVs foi um fator de proteção independente para a efetividade da TARV de primeira linha e seu monitoramento é essencial como parte da rotina de acompanhamento das PVHIV.

Uma parte considerável dos pacientes apresentou algum efeito adverso, estando o LPV/r associado ao aparecimento de diarreia (26,1%), dislipidemia (19,6%) e náusea (13,0%), enquanto para o ATV/r, a icterícia (17,6%), a náusea (11,8%) e a dislipidemia (11,8%) foram os mais frequentes. Nos pacientes em uso de EFV, a tontura (13,5%), a insônia (12,5%) e a labilidade emocional (12,5%) foram os mais relatados e, no DTG, a insônia (6,8%) foi o mais comum. Todos esses achados corroboram o que é descrito na literatura sobre os efeitos adversos dos ARVs^{10,20,36-38}. Em um estudo comparando a segurança do uso do EFV e do DTG, a insônia foi o efeito adverso mais relatado nos pacientes em uso de DTG, enquanto a tontura foi mais prevalente nos que utilizaram o EFV^{11,36}.

Este estudo apresenta limitações relacionadas ao desenho amostral não probabilístico adotado. Porém, o uso do tamanho amostral suficiente possibilita credibilidade aos testes estatísticos. Outra limitação foi a falta de registros completos das informações no prontuário clínico, minimizado pela conferência dos dados com os sistemas informatizados disponíveis. Ademais, a diferença entre o número de indivíduos em cada grupo, sobretudo para o grupo do ATV/r e LPV/r, pode ter dificultado a análise comparativa entre estes os demais ARVs.

Apesar disso, foi possível evidenciar que o LPV/r, o ATV/r, o EFV e o DTG apresentaram efetividade semelhante quando utilizados como primeira linha de tratamento. A adesão ao tratamento foi demonstrada como fator de proteção independente para o alcance da supressão viral. No que se refere à segurança, avaliada pela ausência de eventos adversos, o DTG demonstrou-se superior aos demais antirretrovirais estudados, estando associado à menor probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Este resultado ratifica o uso do DTG no programa de controle da aids brasileiro, visto que uma boa tolerabilidade ao ARV melhora o prognóstico da PVHI, além de reduzir custos.

REFERÊNCIAS

1. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-de-Vega E, Rodríguez-González CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Effectiveness, Safety, and Costs of a Treatment Switch to Dolutegravir Plus Rilpivirine Dual Therapy in Treatment-Experienced HIV Patients. *Ann Pharmacother.* 2018 Jan;52(1):11-18. <https://doi.org/10.1177/1060028017728294>
2. Dorrucchi M, Colarusso L, Regine V. Combined Antiretroviral Therapy (cART) Reduces AIDS-Related and Non- AIDS-Related Mortality: A Temporal Analysis from Time of Seroconversion (SC). *J AIDS Clin Res.* 2015 Nov;6(11). <https://doi.org/10.4172/2155-6113.1000523>
3. MacCarthy S, Hoffmann M, Ferguson L, Nunn A, Irvin R, Bangsberg D, et al. The HIV care cascade: models, measures and moving forward. *J Int AIDS Soc.* 2015 Mar;18:19395. <http://doi.org/10.7448/IAS.18.1.19395>
4. Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Punekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 May 30;19(1):484. <http://doi.org/10.1186/s12879-019-3975-6>
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2019.
6. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. EACS Guidelines, Version 9.1, 2018 Out. 2018. Disponível em: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

7. WHO. World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV - Interim guidance [Internet]. 2018. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttps://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília (DF): 2018.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P e C, Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV das. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília (DF): 2017.
10. Andersson LM, Vesterbacka J, Blaxhult A, Flamholc L, Nilsson S, Ormaasen V, et al. Lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, and efavirenz in antiretroviral-naïve HIV-1-infected individuals over 144 weeks: An open-label randomized controlled trial. *Scand. J Infect Dis.* 2013;45(7):543–551. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.756985>
11. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naïve patients: Week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Jan 1; 71(1): e33. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000916>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2018. Brasília (DF): 2018.

13. Cardoso SW, Luz PM, Velasque L, Torres T, Coelho L, Freedberg KA, et al. Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Ther.* 2014 Sep 1;11:29. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-11-29>
14. Costa JDO, Cecatto M das GB, Silveira MR, Bonolo P de F, Reis EA, Acurcio F de A. Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. *Rev Saude Publica.* 2018;52(87):1–13. <http://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000399>
15. Dean AG, Sullivan KM SM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. [Internet]. 2013; Disponível em: www.OpenEpi.com
16. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS.* 2005 Abr;19(7):685-94. <http://doi.org/10.1097/01.aids.0000166091.39317.99>
17. WHO. International statistical classification of health problems. 10th revision. [Internet]. Geneva: 2010. Disponível em: www.who.int/classifications/icd/en/
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P nacional de D e A. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília (DF): 2004.
19. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en/>
20. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, et al. 1. 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Sep 4;9(9):e105653. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0105653>

21. Kindie E, Anteneh ZA, Worku E. Time to development of adverse drug reactions and associated factors among adult HIV positive patients on antiretroviral treatment in Bahir Dar City, Northwest Ethiopia. *PloS ONE*. 2017 Dez; 14(8): e0221608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189322>
22. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label. *Lancet HIV*. 2017 Dez;4(12):e536-e546. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30095-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30095-4).
23. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct 27;12(11):662-674. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.149>.
24. Wagner CS. Envelhecimento e HIV/AIDS: devemos individualizar a terapia inicial? *Brazilian J Infect Dis*. 2016;2(2):41–48. Disponível em: <http://www.bjid.org.br/envelhecimento-e-hiv-aids-devemos-individualizar-articulo-X2177511716525124>
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília (DF): 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf
26. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018 Jan;32(1):17-23. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001671>
27. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018

recommendations of the international antiviral society-USA panel. *J JAMA*. 2018 Jul;320(4):379-396. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8431>

28. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Nov;3(11):e510-e520. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30091-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30091-1)

29. Miro JM, Manzardo C, Ferrer E, Loncà M, Guardo AC, Podzamczar D, et al. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1-infected patients starting efavirenz, lopinavir-ritonavir, or atazanavir-ritonavir plus tenofovir/emtricitabine: Final 48-week results (The Advanz-3 Trial). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Jun ;69(2):206-15. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000567>

30. Cain LE. Boosted lopinavir-versus boosted atazanavir-containing regimens and immunologic, virologic, and clinical outcomes: A Prospective study of HIV-infected individuals in high-income countries. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15;60(8):1262-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1167>

31. Menshawy A, Ismail A, Abushouk AI, Ahmed H, Menshawy E, Elmaraezy A, et al. Efficacy and safety of atazanavir/ritonavir-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected subjects: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol*. 2017 Aug;162(8):2181-2190. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3346-9>.

32. Cain LE, Caniglia EC, Phillips A, Olson A, Muga R, Pérez-Hoyos S, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir-containing regimens and immunologic, virologic, and clinical outcomes: A prospective study of HIV-positive individuals. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(41):e5133. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005133>

33. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3361. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003361>
34. Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, Pemba LF, Martin DJ, Wood R, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: A cohort study. *BMC Infect Dis*. 2008 Jul;8:93. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-93>
35. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The Consistency of Adherence to Antiretroviral Therapy Predicts Biologic Outcomes for Human Immunodeficiency Virus–Infected Persons in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2002 Abr;34(8):1115-21. <https://doi.org/10.1086/339074>
36. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Labarga P, Mendoza C De, Soriano V. Dolutegravir, abacavir and lamivudine as HIV therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 May;15(7):1051-7. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.913023>
37. d'Arminio Monforte A, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Mussini C, Castagna A, Baldelli F, et al. Durability and tolerability of first-line regimens including two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and raltegravir or ritonavir boosted-atazanavir or -darunavir: data from the ICONA Cohort *. *HIV Clin Trials*. 2018 Apr;19(2):52-60. <https://doi.org/10.1080/15284336.2018.1440691>
38. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *AIDS Rev*. 2011 Jan;13(1):49-56
- Disponível em:
http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362442031%5Cnhttp://www.aidsreviews.com/files/2011_13_1_049-056b.pdf

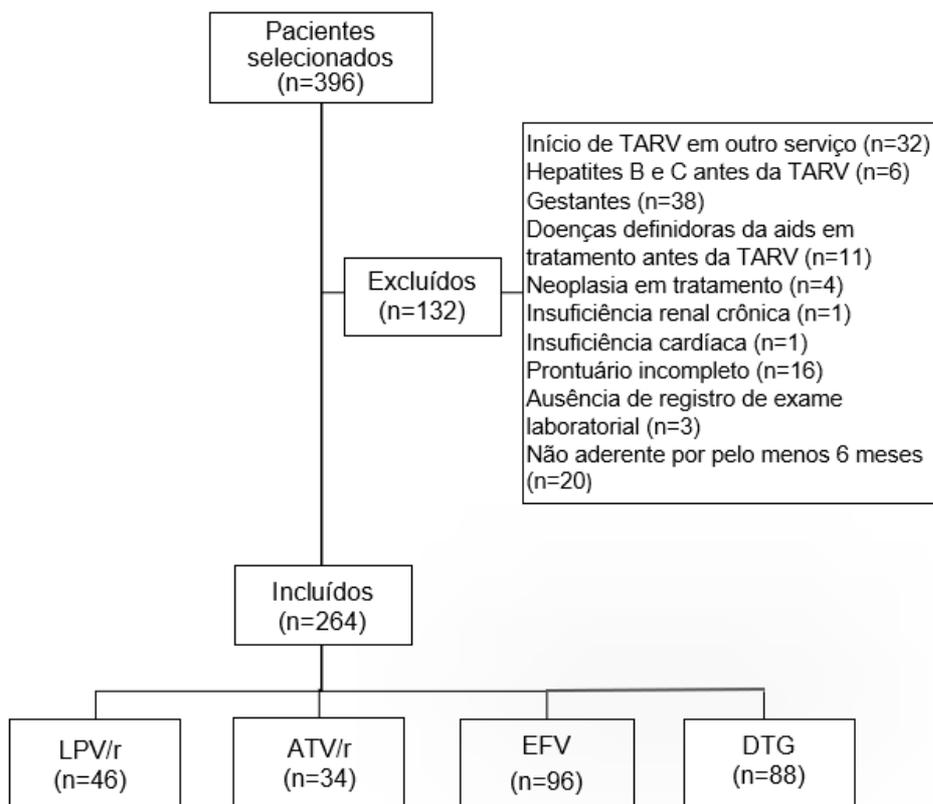


Figura 1: Fluxograma de captação de participantes para o estudo.

Legenda: LPV/r, lopinavir potencializado com ritonavir; ATV/r, atazanavir potencializado com ritonavir; EFV, Efavirenz; DTG, Dolutegravir.

Tabela 1. Comparação das características sociodemográficas e comorbidades dos pacientes de acordo com o antirretroviral utilizado. Recife, Brasil, 2019.

Variáveis	Total (n=264)	LPV/r (n=46)	ATV/r (n=34)	EFV (n=96)	DTG (n=88)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Idade (anos), mediana e IIQ	38 (30-43)	39 (33-43)	37 (32-42)	39 (33-44) [‡]	34 (26-44)	0,049^a
Sexo						<0,001^b
Masculino	131 (49,6)	10 (21,7)	10 (29,4)	49 (51,0)	62 (70,5)	
Feminino	133 (50,4)	36 (78,3)	24 (70,6)	47 (49,0)	26 (30,5)	
Renda						0,915 ^b
Até 1 salário mínimo	90 (55,2)	13 (52,0)	11 (52,4)	33 (54,1)	33 (58,9)	
> 2 salários mínimos	73 (44,8)	12 (48,0)	10 (47,6)	28 (45,9)	23 (41,1)	
Estado civil						<0,001^b
Casado/União estável	126 (61,8)	34 (77,3)	22 (81,5)	46 (60,5)	24 (42,1)	
Solteiro/Viúvo/Divorciado	78 (38,2)	10 (22,7)	5 (18,5)	30 (39,5)	33 (57,9)	
Escolaridade						0,336 ^b
Até 8 anos	93 (41,0)	15 (39,5)	10 (38,5)	40 (48,8)	28 (34,6)	
> 9 anos	134 (59,0)	23 (60,5)	16 (61,5)	42 (51,2)	53 (65,4)	
Trabalho						0,057 ^b
Sim	138 (56,6)	16 (38,1)	16 (51,6)	52 (59,1)	54 (65,1)	
Não	106 (43,4)	26 (61,9)	15 (48,4)	36 (40,9)	29 (34,9)	
Orientação sexual						<0,001^b
Heterossexual	185 (74,3)	40 (90,9)	32 (94,1)	70 (76,9)	43 (53,7)	
Homossexual/Bissexual	64 (25,7)	4 (9,1)	2 (5,9)	21 (23,1)	37 (46,3)	
Cor da pele						0,397 ^b
Branco	36 (14,9)	6 (14,6)	4 (11,8)	18 (20,7)	8 (11,6)	
Não branco	195 (85,1)	35 (85,4)	30 (88,2)	69 (79,3)	61 (88,4)	
Origem						0,371 ^b
Recife e Região Metropolitana	228 (86,4)	39 (84,8)	30 (88,2)	82 (85,4)	77 (87,5)	
Interior de Pernambuco	36 (13,6)	7 (15,2)	4 (11,8)	14 (14,6)	11 (12,5)	
Tabagismo						0,713 ^b
Sim	31 (13,2)	4 (8,7)	3 (10,0)	13 (15,1)	11 (15,1)	
Não	203 (86,8)	41 (91,3)	27 (90,0)	73 (84,9)	62 (84,9)	
Uso de álcool						0,278 ^b
Sim	20 (8,5)	2 (4,4)	2 (6,9)	6 (6,9)	10 (13,7)	
Não	214 (91,5)	43 (96,6)	27 (93,1)	81 (93,1)	63 (86,3)	
Comportamento de risco						0,112 ^b
Usuário de drogas	4 (1,6)	-	1 (3,1)	1 (1,1)	2 (2,3)	
Profissional do sexo	3 (1,2)	-	2 (6,2)	1 (1,1)	-	
Não	246 (97,2)	46 (100,0)	29 (90,6)	87 (97,8)	84 (97,7)	
HSH						0,013^b
Sim	63 (54,3)	3 (37,5)	2 (20,0)	21 (47,7)	37 (68,5)	
Não	53 (45,7)	5 (62,5)	8 (80,0)	23 (52,3)	17 (31,5)	
Hipertensão arterial						0,359 ^b
Sim	14 (5,3)	2 (4,3)	-	5 (5,2)	7 (7,9)	
Não	250 (94,7)	44 (95,7)	34 (100,0)	91 (94,8)	81 (92,0)	
Diabetes mellitus tipo II						0,558 ^b
Sim	6 (2,3)	2 (4,3)	-	1 (1,0)	3 (3,4)	
Não	258 (97,7)	44 (95,7)	34 (100,0)	95 (99,0)	85 (96,6)	
Doenças psiquiátricas						0,415 ^b
Sim	15 (5,7)	3 (6,5)	3 (8,8)	3 (3,1)	6 (6,8)	
Não	249 (94,3)	43 (93,5)	31 (91,2)	93 (96,9)	82 (92,1)	

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 1. Comparação das características sociodemográficas e comorbidades dos pacientes de acordo com o antirretroviral utilizado. Recife, Brasil, 2019.

Variáveis	Total (n=264)	LPV/r (n=46)	ATV/r (n=34)	EFV (n=96)	DTG (n=88)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Situação clínica*						
Estágio A	94 (35,5)	17 (37,5)	17 (50,0)	28 (29,1)	32 (35,9)	0,802 ^b
Estágio B	140 (53,9)	25 (54,2)	14 (41,2)	57(60,2)	44 (50,6)	
Estágio C	30 (10,6)	4(8,3)	3(8,8)	11(10,7)	12 (13,5)	

Legenda: LPV/r, lopinavir potencializado com ritonavir; ATV/r, atazanavir potencializado com ritonavir; EVF, Efavirenz; DTG, Dolutegravir

*Classificação segundo os critérios do CDC adaptados¹⁰⁸.

^a Teste Kruskal Wallis H seguido do post-hoc de Dunn. ^b Qui-quadrado de Pearson.

[‡]Diferente em relação ao DTG (p<0,05)

Tabela 2. Características relacionadas a terapia antirretroviral, clínicas e laboratoriais dos pacientes antes do início do tratamento e no último exame laboratorial realizado em uso do antirretroviral. Recife, Brasil, 2019.

Variáveis	Total	LPV/r (n=46)	ATV/r (n=34)	EFV (n=96)	DTG (n=88)	p
Tempo entre o diagnóstico e início da terapia antirretroviral (dias), mediana e IIQ	84±535	165±906‡	240±1108‡	119±675‡	46±121	<0,001 ^a
Tempo de uso do antirretroviral (dias), mediana e IIQ	827±1226	1293±1489‡	1429±1370‡	1429±1709‡	611±285	<0,001 ^a
Linfócitos T CD4⁺ (células/mm ³), mediana e IIQ						0,038
Pré-tratamento	321±294	346±324	385±484	302±304	308±295	
Último exame	595±425	656±433*‡	718±438*‡	614±429*	519±323*	
Linfócitos T CD4⁺ (%), mediana e IIQ						0,204
Pré-tratamento	18±14	20±13	19±12	18±14	18±14	
Último exame	30±15	32±12	30±19	31±15	28±16	
Carga viral plasmática do RNA do HIV-1						
Pré-tratamento (cópias/ml), mediana e IIQ	33021±136326	20920±64363‡	11762±110674‡	40203±125870	52508±222872	0,020^a
Último exame, (n), % de indetectável	209 (79,1)	37 (80,4)	26 (83,9)	73 (76,0)	73 (83,0)	0,742 ^b
Supressão viral						0,958 ^b
Sim	228 (87,3)	40 (87,0)	27 (84,4)	82 (88,2)	79 (89,7)	
Não	30 (12,7)	6 (13,0)	4 (15,6)	11 (11,8)	9 (10,2)	
Tempo até a supressão (dias), mediana e IIQ	155±150	187±119	184±228	147±210	120±109	0,103 ^a

Legenda: LPV/r, lopinavir potencializado com ritonavir; ATV/r, atazanavir potencializado com ritonavir; EFV, Efavirenz; DTG, dolutegravir

^a Teste Kruskal Wallis H seguido do post-hoc de Dunn

^b Teste Qui-quadrado de Pearson

*Apresentaram diferença em relação ao grupo pré-tratamento ($p < 0,05$).

‡ Diferente em relação ao DTG ($p < 0,05$).

Tabela 3. Prevalência dos efeitos adversos por antirretroviral. Recife, Brasil.

Efeitos colaterais	LPV/r (n=46)	ATV/r (n=34)	EFV (n=96)	DTG (n=88)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarreia	12 (26,1)	2 (5,9)	2 (2,1)	-
Cefaleia	1 (2,2)	1 (2,9)	8 (8,3)	1 (1,1)
Tontura	2 (4,3)	1 (2,9)	13 (13,5)	-
Depressão	1 (2,2)	-	8 (8,3)	-
Pesadelos	-	-	6 (6,3)	-
Alucinações	-	-	-	1 (1,1)
Elevação dos triglicédeos	3 (6,5)	-	3 (3,1)	-
Elevação do colesterol	-	-	-	-
Rash cutâneo	-	1 (2,9)	5 (5,2)	-
Insônia	-	-	12 (12,5)	6 (6,8)
Anemia	1 (2,2)	2 (5,9)	-	-
Labilidade emocional e/ou irritabilidade	-	1 (2,9)	12 (12,5)	1 (1,1)
Astenia	3 (6,5)	-	2 (2,1)	-
Pensamento suicida	-	-	2 (2,1)	-
Náusea	6 (13,0)	4 (11,8)	6 (6,3)	-
Lipodistrofia ou lipoatrofia	4 (8,7)	1 (2,9)	5 (5,2)	-
Icterícia	-	6 (17,6)	-	-
Intolerância a glicose	3 (6,5)	1 (2,9)	1 (1,0)	-
Dislipidemia	9 (19,6)	4 (11,8)	7 (7,3)	-
Efeito não associado ao TARV	-	3 (8,8)	-	-
Vômito	1 (2,2)	2 (5,9)	3 (3,1)	1 (1,1)
Lombalgia	-	-	-	2 (2,3)
Tremores	-	-	-	1 (1,1)
Total de pacientes com um ou mais efeitos adversos	25 (54,3)	16 (47,1)	50 (52,1)	9 (10,2)

Legenda: LPV/r, lopinavir potencializado com ritonavir; ATV/r, atazanavir potencializado com ritonavir; EFV, Efavirenz; DTG, dolutegravir

Nota: Um mesmo paciente pode ter apresentado mais de um efeito adverso.

Tabela 4. Análise multivariada bruta e ajustada dos fatores associados a efetividade da TARV (n=264)

TARV	n (%)	RR bruto (IC95%)	P	RR ajustado (IC95%)	P
Idade (anos)		1,04 (0,96 – 1,09)	0,075	1,05 (0,90 – 1,23)	0,519
Sexo					
Feminino	117 (88,0)	0,67 (0,30 – 1,51)	0,332		
Masculino	120 (91,6)	1			
Renda					
Até 1 salário mínimo	80 (88,9)	0,34 (0,09 – 1,30)	0,115	0,45 (0,01 – 5,06)	0,519
> 2 salários mínimos	70 (95,9)	1		1	
Estado civil					
Solteiro/Viúvo/Divorciado	68 (87,2)	0,85 (0,36 – 2,02)	0,713		
Casado/União estável	112 (88,9)	1			
Adesão ao tratamento					
Sim	222 (97,4)	51,8 (18,2 – 147,6)	<0,001	415,9 (25,0 – 6940,6)	<0,001
Não	15 (41,7)	1		1	
Tabagismo e/ou Etilismo					0,297
Sim	33 (82,5)	0,51 (0,20 – 1,31)	0,164	0,19 (0,01 – 4,27)	
Não	175 (90,2)	1		1	
Situação clínica inicial					
Estágio C	28 (93,3)	1,68 (0,38 – 7,46)	0,499	-	-
Estágio A e B	209 (89,3)	1		-	-
Efeitos adversos					
Sim	80 (88,0)	0,74 (0,33 – 1,65)	0,459	-	-
Não	148 (90,9)	1		-	-
Linfócitos T CD4⁺ inicial					
≤ 350 cópias/mm ³	126 (90,4)	1,17 (0,51 – 2,63)	0,711	-	-
> 350 cópias/mm ³	102 (89,0)	1		-	-
Carga viral plasmática do RNA do HIV-1 inicial					
> 100.000 cópias/ml	158 (93,7)	2,06 (0,75 – 5,65)	0,160	1,58 (0,13 – 19,56)	0,722
≤ 100.000 cópias/ml	79 (87,8)	1		1	
TARV					
LPV/r	41 (87,0)	1		1	
ATV/r	27 (84,4)	1,95 (0,35 – 10,72)	0,475	0,24 (0,01 – 28,09)	0,559
EFV	82 (88,2)	0,71 (0,24 – 2,12)	0,585	0,08 (0,01 – 4,32)	0,219
DTG	79 (89,7)	1,67 (0,48 – 5,79)	0,453	0,40 (0,01 – 16,27)	0,630

Legenda: LPV/r, lopinavir potencializado com ritonavir; ATV/r, atazanavir potencializado com ritonavir; EFV, Efavirenz; DTG, dolutegravir

Nota: Resultados obtidos por meio da regressão logística binária. Foram testados no modelo no ajustado as variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise bruta.

Tabela 5. Análise multivariada bruta e ajustada dos fatores associados aos efeitos adversos associados a TARV (n=264)

TARV	n (%)	RR bruto (IC95%)	P	RR ajustado (IC95%)	P
Idade (anos)	-	1,01 (0,99 – 1,04)	0,267	1,01 (0,98 – 1,05)	0,420
Sexo					0,854
Feminino	63 (47,4)	2,29 (1,37 – 3,81)	0,001	1,07 (0,54 – 2,12)	
Masculino	37 (28,2)	1		1	
Renda					
Até 1 salário mínimo	25 (35,6)	0,82 (0,42 – 1,57)	0,544	-	
> 2 salários mínimos	28 (31,1)	1		-	
Estado civil					
Solteiro/Viúvo/Divorciado	31 (39,7)	0,91 (0,51 – 1,62)	0,744	-	
Casado/União estável	53 (42,1)	1		-	
Adesão ao tratamento					
Não	15 (41,7)	1,21 (0,59 – 2,45)	0,614	-	
Sim	85 (37,3)	1		-	
Tabagismo e/ou Etilismo					0,360
Sim	11 (27,5)	0,49 (0,23 – 1,03)	0,060	0,67 (0,28 – 1,59)	
Não	85 (43,8)	1		1	
Situação clínica inicial					0,629
Estágio C	8 (26,7)	0,56 (0,24 – 1,31)	0,183	0,76 (0,25 – 2,32)	
Estágio A e B	92 (39,3)	1		1	
Linfócitos T CD4⁺ inicial					0,604
≤ 350 cópias/mm ³	48 (32,9)	0,65 (0,39 – 1,06)	0,095	0,60 (0,31 – 1,17)	
> 350 cópias/mm ³	47 (43,1)	1		1	
Carga viral plasmática do RNA do HIV-1					0,534
> 100.000 cópias/ml	24 (30,4)	0,60 (0,34 – 1,05)	0,073	0,79 (0,38 – 1,65)	
≤ 100.000 cópias/ml	76 (42,2)	1		1	
TARV					
LPV/r	25 (54,3)	1	-	1	-
ATV/r	16 (47,1)	0,75 (0,31 – 1,82)	0,747	0,70 (0,26 – 1,92)	0,487
EFV	50 (52,1)	0,91 (0,45 – 1,85)	0,917	1,14 (0,52 – 2,49)	0,745
DTG	9 (10,2)	0,10 (0,04 – 0,23)	<0,001	0,11 (0,04 – 0,29)	<0,001

Legenda: LPV/r, lopinavir potencializado com ritonavir; ATV/r, atazanavir potencializado com ritonavir; EVF, Efavirenz; DTG, dolutegravir

Nota: Resultados obtidos por meio da regressão logística binária. Foram testados no modelo ajustado todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise bruta.

**Profile of individuals living with HIV-1 failing antiretroviral therapy in Recife, Brazil:
a retrospective survey (2000 to 2015)**

**Antonio Victor Campos Coelho^{1,2}, Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães³,
Ronald Rodrigues de Moura², Almerinda Agrelli⁴, Neyla Maria Pereira Alves⁴, Lucas
André Cavalcanti Brandão^{4,5}, Rafael Lima Guimarães^{2,5}, Luiz Cláudio Arraes³ and
Sergio Crovella^{6,7*}**

¹ Universidade Federal da Paraíba. Departamento de Biologia Molecular, João Pessoa, PB, Brazil; avccbio@gmail.com

² Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Genética, Recife, PE, Brazil

³ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil

⁴ Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco, Avenida da Engenharia, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco (Brazil).

⁵ Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Patologia, Recife, PE, Brazil

⁶ Institute for Maternal and Child Health, Scientific Institute for Research, Hospitalization and Care (IRCCS) Burlo Garofolo, 34137 Trieste, Italy; crovella@burlo.trieste.it

⁷ Department of Developmental and Reproductive Sciences, Genetic Unit, University of Trieste, 34127 Trieste, Italy

Correspondence: crovella@burlo.trieste.it; Tel.: +39-040-378-5273; Fax: +39-040-378-55402 (S.C.)

Abstract: Antiretroviral therapy (ART) is the standard treatment against HIV-1. Suboptimal adherence leads to virologic failure with selection of resistance mutations. We assessed virologic failure prevalence, viral mutation profile and identify factors associated with this outcome, aiming at supporting the identification of future patients at risk for virologic failure at Recife, Northeast Brazil. We surveyed medical records of 1359 individuals living with HIV-1 attending healthcare over a period of 15 years (2000 to 2015). We observed a 32.8% prevalence of virologic failure (446 patients) and perceived that women ($p < 0.001$) and younger people ($p < 0.001$) were at higher risk of undergoing virologic failure during univariate analyses. A low proportion of patients in virologic failure had viral genotyping reports available (66 patients, 14.8% among the 446 virologic failure group and 4.9% of total). Most of the genotyped patients presented resistance to nevirapine, efavirenz and lamivudine, with resistance prevalence of 72.7%, 68.2% and 65.2%, respectively. In contrast, only 4.6% of the patients presented resistance against lopinavir, the most prescribed protease inhibitor in our sample and 9.1% presented resistance against atazanavir. Our observations show that most patients achieved acceptable outcomes during the surveyed period, several patients are not having access to viral genotyping as they should.

Keywords: antiretroviral therapy; virologic failure; viral genotyping; antiretroviral resistance; treatment adherence.

1. Introduction

Antiretroviral therapy (ART) is the standard treatment against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Since 1996, it has been characterized by combination of at least three drugs, targeting distinct protein targets at of the viral replication cycle. Currently, it consists of two nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus an integrase inhibitor (INSTI) or non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI), to reduce the probability of development of viral resistance [1,2]; The ART inhibits viral genome replication and protein maturation [3].

The error-prone viral reverse transcriptase can introduce new mutations every replication cycle in the organism of the infected individual. As billions of viruses are produced daily, a variant with an antiretroviral resistance mutation may emerge. An inadequate follow-up to ART may then select these mutations, greatly reducing the treatment efficacy [4], phenomenon known as virologic failure. Patients in virologic failure have an increased risk of clinical progression, since there is ongoing viral replication, which damages the immune system, and are at risk of losing secondary drug options, because new mutations can be selected by the failing regimen [5].

Therefore, virologic failure monitoring is essential for the continuity of the success of current and future ART regimens [6]. The present study surveyed medical records of individuals living with HIV-1 attending healthcare in a referral clinic in Recife, Pernambuco, Northeast Brazil, to assess virologic failure prevalence, mutational profile circulating in these patients and identify factors associated with this outcome, aiming to support identification of future patients at risk for virologic failure.

2. Materials and Methods

2.1 Study design, research ethics and sample

Retrospective longitudinal survey of electronic medical charts from individuals living with HIV-1 enrolled at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), which is a public philanthropic clinic located at Recife, Pernambuco state, Northeast Brazil, that attends poor people from Recife metropolitan region and other countryside cities. Its HIV-1/AIDS services attends a monthly mean of roughly 1500 individuals. The IMIP Research Ethics Committee approved the study (protocol number 56439116.6.0000.5208). Since the study dealt with secondary data from patients, the requirement for individual written consent was exempted because the research was nonintrusive and had a large sample size. Patient anonymity was assured throughout all research phases.

During the surveyed period, HIV-1 care guidelines changed continuously. But, in general, each patient included in the sample attended monthly visits (or every two months visits in some cases) with IMIP physicians, for general healthcare follow-up and ART refill accordingly. Every four or six months, patients provided samples for blood tests: plasma viral load (PVL) quantification, T cells test, chemistry panel, complete blood cells count, coinfection serologies (hepatitis B and C viruses, toxoplasmosis, syphilis etc.) and others tests at the physicians' discretion.

2.2 Inclusion criteria, data collection and data processing

Following the Research Ethics clearance, we obtained a list of all patients enrolled at IMIP through *Sistema de Controle Logístico de Medicamentos* (SICLOM) database. SICLOM is a nationwide database used by each healthcare facility, and it is intended for registering ART drugs prescriptions, allowing logistic, budgetary, and patient's treatment

adherence management. Then, we included in analysis only the charts of adult patients (18 years old or more at documented HIV-1 infection diagnostics) which enrolled at IMIP between 1 January 2000 and 31 December 2015. This list also included demographic data, such as sex, self-declared skin color (race) and educational level. Additionally, we extracted all ART prescription history of those patients from SICLOM database, including drug regimens and dosages.

Patients pVL and T cells quantification reports were downloaded from SISCEL (*Sistema de Controle de Exames Laboratoriais*) database and IMIP's outsourced laboratory database (*CERPE Diagnósticos*) and included all exams until 31 December 2016. The downloaded data were aggregated in electronic relational spreadsheets to virologic response, our primary outcome (see next session), and ART adherence assessment.

2.3 Investigated outcomes

Our primary interest outcome was virologic response. Viral genotyping and mutational profile were the secondary outcomes. Virologic failure definition also varied during the period surveyed. Current pVL quantification methods adopted in Brazil, such as Abbott RealTime HIV-1 Viral Load Assay [7] have detection limits of 40 copies/mL, but since our sample is retrospective, we adopted the 50 copies threshold to account for measurements using earlier methods. We defined viral load rebound as two consecutive pVL>500 copies/mL at any time after initial suppression [6].

Therefore, for every analyzed electronic chart, we recorded if the patient achieved virologic suppression or otherwise (primary outcome), and retrieved viral genotyping report if available, extracting the mutations found in HIV-1 protease and reverse transcriptase genes and antiretroviral drugs' resistance profile according to Genotypic Resistance Interpretation Algorithm of Stanford University's HIVdb [8,9] and the Brazilian Ministry of Health algorithm. To help characterize the profile of patients failing ART,

treatment adherence was determined indirectly through medication possession ratio (MPR) [10], which is the ratio between the number of days a patient had available medication (numerator) and the days of observation (denominator). MPR usually varies between 0% and 100%. A very good adherence was defined as $MPR \geq 95\%$; a good adherence was defined as $MPR \geq 80\%$ and a suboptimal adherence was defined as $MPR < 80\%$.

Loss-to-follow-up rates were estimated through cross-tabulation of year of treatment start and year of last ART prescription registered in SICLOM database. The year of 2016 was excluded from this analysis because it is the last year for which we have information. Therefore, it would be difficult to identify possible losses-to-follow-up, since our data are censored in this year. We remark that our loss-to-follow-up rates may be overestimated, since it is not possible to know surely that the patients effectively abandoned HIV-1 treatment; some may have died for non-HIV-1 infection related causes, moved, or changed clinics, for example.

2.4 Statistical analysis

Univariate analyses were performed through two-tailed χ^2 or Fisher exact tests for categorical variables and Mann-Whitney test for quantitative variables. Data counts, percentages, and /or interquartile range (IQR) were presented for every analyzed variable. Odds ratios (OR) and relative risks (RR) and their respective 95% confidence interval (95% CI) were calculated whenever possible. The level of statistical significance (α) was set at 5% for all analysis. A multivariate logistic regression model was elaborated as a tentative tool of virologic failure occurrence prediction. Any pre-treatment variable statistically associated with virologic failure occurrence during univariate analysis was included in the model.

3. Results

We surveyed 1359 patients, which have been followed-up for a median time of 51 months (interquartile range=19–90). Among the 1359 surveyed patients, 446 (32.8%) were grouped in the virologic failure group and the remaining 913 (67.2%) achieved persistent viral suppression. This translates into a rate of 6.6 cases per 100 person-years (95% CI=6.0-7.3) of virologic failure in the IMIP setting. Tables 1 and 2 summarize patients' characteristics and presents univariate analysis to assess whether they were associated with virologic failure occurrence.

Most individuals failing ART were women (79.4% vs 63.6% in the control group). Thus, men were less likely to have failed ART (OR=0.46, 95% CI=0.35-0.60, RR=0.79, 95% CI=0.74-0.85, Fisher exact test, $p \ll 0.001$).

Moreover, individuals failing ART were younger at healthcare enrollment than individuals achieving viral suppression, with median of 30 years (IQR=25-35) vs. 32 years (IQR=27-39), respectively (Fisher exact test, $p \ll 0.001$). Individuals starting treatment in the 18-24 age range were 21.8% in the virologic failure group and 15.7% in virologic suppression group. Conversely, individuals in the 40 or older years age range were 13.5% and 22.7% in the two groups, respectively (X² test, $p \ll 0.001$; X²=23.20, 4 degrees-of-freedom).

Individuals in both groups started ART with statistically similar absolute CD4⁺ T cells counts. Virologic failure group had a median of 361 (IQR=178-500) cells/mm³ versus 316 (IQR=189-466) cells/mm³ in the virologic suppression group (Mann-Whitney test, $p=0.23$). PVL log levels were also similar: median of 4.52 (IQR=3.96-5.16) log₁₀ RNA copies/mL versus 4.49 (IQR=3.93-5.12; Mann-Whitney test, $p=0.75$).

In the other hand, virologic failure individuals started ART with higher CD8⁺ T cell counts: median 1010 (IQR=699-1390) cells/mm³ versus 912 (IQR=644-1257) cells/mm³,

Mann-Whitney test, $p=0.04$, but the proportion of patients with higher CD8+ T cells did not differ between the groups (35.5% versus 27.3%, OR=1.46 95% CI=0.96-2.20, RR=1.08 95% CI=0.99-1.18; Fisher exact test, $p=0.06$).

Self-reported skin color (race), city of residence and educational level did not influence virologic failure risk (X2 test, $p=0.52$, $p=0.90$ and $p=0.63$, respectively).

Regarding treatment adherence, only 22.9% of the patients had very good adherence (MPR \geq 95%). Patients with good adherence (MPR \geq 80%) were 49.9% of all patients. As expected, individuals in virologic failure group presented suboptimal adherence levels, with an overall median MPR=53.6% (IQR=37.4-77.3) versus 88.8% (IQR=67.3-96.5) in the other group (Mann-Whitney test, $p<<0.001$). More individuals in virologic failure group switched to second line ART regimens than virologic suppression group (36.3% versus 19.2%). Stratifying the data according to the first ART regimen received by the patients, we observed that regimens containing protease inhibitors failed between 30% and 40% of the times (TDF+3TC LPV/r: 32,6%; TDF+3TC ATV/r: 33,3%; ZDV+3TC LPV/r: 40,5%; ZDV+3TC ATV/r: 40,9%). Regimens containing NNRTI failed between 18% and 45% of the times (ZDV+3TC NVP: 44,2%; TDF+3TC NVP: 33,3%; ZDV+3TC EFZ: 25,3% and TDF+3TC EFZ: 18,8%).

Despite the substantial numbers of individuals that presented virologic failure, viral genotyping was only requested for 93 patients (20.9% of 446 patients in the group and 14.6% of the 1359 patients). Among those, however, 27 requests did not produced data (three were refused by genotyping laboratories because the patients presented exclusion criteria at the time of request; for seven the sequencing reaction failed and 17 presumably yielded data but were missing from the electronic database). Therefore, only 66 genotyping data were valid and usable. Among those, four patients had duplicate viral genotyping data, therefore only the most recent was considered for analysis. Briefly, the viral RNA was

converted to complementary DNA followed by PCR amplification of protease gene and part of reverse transcriptase gene. The products were then sequenced and aligned against Stanford University's HIVdb [8] for viral subtype identification and resistance mutations detection.

Forty-three patients (65.2%) were infected by B subtype, 14 (21.2%) by F1 subtype and one by subtype C (1.5%). Three patients were infected by recombinant forms (using the convention protease subtype/reverse transcriptase, they were one D/B, one B/F1 and one F1/B), whereas for five patients this information was not available (7.6%) (Table 3).

A total of 1656 non-synonymous mutations were detected (relative to HXB2 reference sequence) – 550 (33.2%) in protease gene and 1106 (66.8%) in reverse transcriptase gene. NRTI resistance mutations were the most prevalent. The M184V mutation was the most detected (44 of 66 patients, 66.7%), followed by K70R (13/66, 19.7%) and T215Y (7/66, 10.6%). The NNRTI resistance mutation K103N was detected in 32 of 66 patients (48.5%). In the protease gene, M36I was the most prevalent, (41/66, 61.2%), followed by K20R (19/66, 28.8%) and I93L (12 patients, 18.2%) (Table 4). Thus, most of the genotyped patients presented resistance to NPV, EFZ and 3TC, the mostly prescribed antiretroviral drugs during the surveyed period, with resistance prevalence of 72.7%, 68.2% and 65.2%, respectively. In contrast, only 4.6% of the patients presented resistance against LPV/r, the most prescribed IP in our sample and 9.1% presented resistance against ATV/r, for example (Table 5).

The pre-treatment variables statistically associated with virologic failure occurrence (sex, age at treatment start, CD4⁺ and CD8⁺ T cells counts) were included in a multivariate logistic regression model. Only male sex remained associated with lower virologic failure risk (adjusted p=0.0002, Table 6).

4. Discussion

An adequate follow-up of ART suppresses HIV-1 replication, lowers immune system activation, favors immune recovery and protects against opportunistic infections [3,11]. Our medical charts survey at IMIP showed that most patients reside in Recife and its metropolitan region, started the treatment around 30 years of age and have intermediate educational levels. They tended to a late ART start, with less than 350 CD4⁺ T cells/mm³ and high PVL.

Since the new Brazilian guidelines recommending the prescription of an integrase inhibitor (dolutegravir) as the third drug in the first-line treatment was published only in 2017 [6], these patients generally received ZDV+3TC EFZ and TDF+3TC EFZ as first-line regimens, the latter gaining preference over the surveyed period, reflecting guidelines changes over the years, which for example, prioritized once-daily three-in-one drugs to facilitate treatment adherence and reserving protease inhibitors for second or third-line regimens. In fact, 18% of the patients receiving TDF+3TC EFZ three-in-one coformulation presented virologic failure versus 25% of the patients that received ZDV+3TC EFZ regimen instead, possibly highlighting the benefits in adherence [6]. Almost 33% of the patients underwent virologic failure at least once, which is of concern, since it is not meeting the 90-90-90 targets proposed by UNAIDS [12]. We also observed that women tended to present virologic failure more often than men, as observed in a previous study [13]. We observed an association of virologic failure with young age, discording with other study that observed no association [14]. Likewise, other studies point that younger individuals are susceptible to “behavioral and psychosocial correlates of nonadherence”, such as “HIV-1-associated stigma and discrimination, lack of disclosure, feelings of invulnerability to the consequences of HIV-1 disease, alcohol and recreational drug use and low socioeconomic status”, according to [15] and references therein.

Our observations corroborated the observations that CD4⁺ T cells count and PVL are not associated with viral suppression, and patients in virologic failure had lower MPR levels, meaning that these patients missed several drug refill appointments. [14]. Lastly, we did not observe an association between high CD8⁺ T cells counts and virologic failure risk, although others did [16,17].

It is difficult to interpret virologic failure prevalence, because it depends on the definition adopted by the researcher and study time, since ART regimens were and are evolving over the years [14]. For example, some researchers reported that in the ART early years, 67% of the patients presented virologic failure sometime along seven months and one year and two months of treatment, whereas clinical trials observed between 10% and 40% [14]. Later, other teams reported 76.9% of virologic failure among patients within two years of treatment [18]. In Brazil, there is also heterogeneity in virologic failure prevalence: 44% in São Paulo [19], 18% in Rio de Janeiro [20], 28% in Porto Alegre [21], 72.5% in Santos [13] and 12.2% in Brasília [22]. Therefore, these studies (except for the outlier Santos sample) seem to agree with the range of 10% to 40% mentioned above, and our estimate fits in (32.8%).

Regarding antiretroviral resistance profile, the circulating strains in our sample have less resistance levels for the ATV/r, FPV/r and LPV/r protease inhibitors. In Bahia and Rio Grande do Sul resistance prevalence against these three drugs was around 40% and in São Paulo, Rio de Janeiro, Ceará and Espírito Santo, was around 20%, but we observed prevalence of 9%, 8% and 5%, respectively. In our sample, NNRTI resistance prevalence was high. Resistance to EFZ and NVP had prevalence of 68% and 73% respectively, higher than in Rio Grande do Sul cities (45%), but still lower than São Paulo cities (90%). Regarding NRTI resistance, 9% of our patients had resistance to TDF and 14% to ZDV,

higher than cities of Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul (3% both), but lower than other states (45% to 65% of ZDV resistance and 55% resistance to TDF in Ceará) [23].

5. Conclusions

Most patients achieved acceptable outcomes during the surveyed period, highlighting the quality of IMIP's healthcare. However, we observed that several patients are not having access to viral genotyping as they should, and several patients did not achieve an adequate treatment adherence. The prevalence of virologic failure in Brazil is very heterogenous, varying across regions and cities, but our observations seem to be in accordance with the reported literature. Our statistical model for virologic failure failed to bring any new information at the moment, but it can be updated as new information is made available.

Author Contributions: A.V.C.C. collected, processed data, contributed in data analysis, and wrote the manuscript. M.G.P.A.M., R.R.M., A.A., N.M.P.A., L.A.C., R.L.G. collected, processed data and wrote the manuscript. L.C.A. contributed to study design and S.C. contributed to study design and acquired scholarship funding for A.V.C.C. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: This research was funded by Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE), grant number BFP-0018-2.02/17.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Table 1. Summary of patients' characteristics and stratification according to virologic response (failure or suppression) and statistical comparisons (categorical variables).

Characteristic	Virologic Failure		Virologic Suppression		X ²	OR	95% CI	RR	Univariate analyses	
	n (446 total)	%	n (913 total)	%					95% CI	p
Sex										
Male	92	20.6	332	36.4	-	0.46	0.35-0.60	0.79	0.74-0.85	<0.001
Female	354	79.4	581	63.6		reference	reference			
Age at treatment start (years)										
18 to 24	97	21.8	143	15.7	23.20	-	-	-	-	<0.001
25 to 29	116	26.0	192	21.0						
30 to 34	110	24.6	225	24.6						
35 to 39	63	14.1	146	16.0						
40 or more	60	13.5	207	22.7						
Self-reported race										
White	46	21.2	128	25.2	1.30	-	-	-	-	0.52
Parda (admixed)	138	63.6	308	60.5						
Black	33	15.2	73	14.3						
Not available	229		404							
Residence zone										
Recife Metropolitan Region	352	78.9	737	80.7	1.58	-	-	-	-	0.90
Zona da Mata	65	14.5	118	12.9						
Agreste	21	4.7	45	4.9						
Sertão	4	0.9	6	0.7						
Fernando de Noronha isle	2	0.5	2	0.2						
Other Brazilian states	2	0.5	5	0.6						
Educational level (years of schooling)										
3 or less	20	9.1	31	8.1	1.73	-	-	-	-	0.63
4 to 7	56	25.6	91	23.9						
8 to 11	98	44.7	163	42.8						
12 or more	45	20.6	96	25.2						

Continues on the next page

Continuation of Table 1

Characteristic	Virologic Failure		Virologic Suppression		Univariate analyses					
	n (446 total)	%	n (913 total)	%	X ²	OR	95% CI	RR	95% CI	p
Not available	227		532							
<i>Pre-treatment CD4⁺ T cells/mm³</i>										
Less than 200	43	28.1	160	27.2						
Between 200 and 350	33	21.6	173	29.4						
Between 350 and 500	39	25.5	136	23.1	4.23	-	-	-	-	0.24
More than 500	38	24.8	119	20.2						
Not available	293		325							
<i>Pre-treatment CD8⁺ T cells/mm³</i>										
1200 or less	91	64.5	404	72.7		reference		reference		
More than 1200	50	35.5	152	27.3	-	1.46	0.96 – 2.20	1.08	0.99 – 1.18	0.06
Not available										
<i>ART regimens received</i>										
One line only	281	63.7	731	80.8						
Two lines	157	35.6	173	19.1	47.58	-	-	-	-	<0.001
Three lines	3	0.7	1	0.1						
Not available	5		8							

Table 2. Summary of patients' characteristics and stratification according to virologic response (failure or suppression) and statistical comparisons (quantitative variables).

Characteristic	Virologic failure (n=446)			Virologic suppression (n=913)			Univariate analyses	
	Median		Min.-Max.	Median	IQR	Min.-Max.	p	W (Mann-Whitney test)
Age at treatment start (years)	30	25 – 35	18 – 70	32	27 – 39	18 – 69	<<0.001	170180.0
Pre-treatment examinations								
CD4 ⁺ T cells/mm ³	361	178-500	4-1192	316	189-466	3-1571	0.23	47819.0
CD8 ⁺ T cells/mm ³	1010	699-1390	258-5610	912	644-1257	100-3821	0.04	43524.0
Plasma viral load (log ₁₀ RNA copies/mL)	4.52	3.96-5.16	2.50-6.67	4.49	3.93-5.12	1.72-6.76	0.75	45748.0
Not available			293			325		
Medication Possession Ratio (MPR, %)	53.6	37.4 – 77.3	0.0 – 126.9	88.8	67.3 – 96.5	0.0 – 188.6	<<0.001	98074.0
Not available			5			8		

IQR – interquartile range.

Min.-Max. – minimum and maximum values.

Table 3. Prevalent HIV-1 subtypes among virologic failure patients to whom viral genotyping was requested.

Subtype	n (66 total)	%
B	43	65.2
C	1	1.5
F1	14	21.2
B/F1 *	1	1.5
D/B *	1	1.5
F1/B *	1	1.5
Not available	5	7.6

* - protease subtype/reverse transcriptase subtype

Table 4. Significant mutations for antiretroviral resistance and number of detections among virologic failure patients with viral genotyping available (n=66).

Mutation	Detections	% of patients	% among total detections	% among mutations in the gene
<i>Protease gene</i>				
L10I	6	9.1	0.4	1.2
L10V	10	15.2	0.6	1.9
K20I	2	3.0	0.1	0.4
K20R	19	28.8	1.2	3.7
D30N	2	3.0	0.1	0.4
V32I	1	1.5	0.1	0.2
L33F	3	4.5	0.2	0.6
M36I	41	62.1	2.5	8.0
M36L	2	3.0	0.1	0.4
M46I	3	4.5	0.2	0.6
M46L	2	3.0	0.1	0.4
I47V	0	0.0	0.0	0.0
I47A	0	0.0	0.0	0.0
G48V	0	0.0	0.0	0.0
G48M	0	0.0	0.0	0.0
I50L	3	4.5	0.2	0.6
I50V	2	3.0	0.1	0.4
I54V	2	3.0	0.1	0.4
I54T	0	0.0	0.0	0.0
I54A	0	0.0	0.0	0.0
I54L	1	1.5	0.1	0.2
I54M	0	0.0	0.0	0.0
D60E	8	12.1	0.5	1.6
A62V	3	4.5	0.2	0.6
A71V	9	13.6	0.6	1.8
L76V	1	1.5	0.1	0.2
V82A	3	4.5	0.2	0.6
V82T	0	0.0	0.0	0.0
V82F	0	0.0	0.0	0.0
V82S	0	0.0	0.0	0.0
V82I	3	4.5	0.2	0.6
I84V	0	0.0	0.0	0.0
N88D	1	1.5	0.1	0.2
N88S	0	0.0	0.0	0.0
L90M	0	0.0	0.0	0.0
I93L	12	18.2	0.7	2.3
Others	411		25.4	80.1

Continues on the next page

Mutation	Detections	% of patients	% among total detections	% among mutations in the gene
<i>Reverse transcriptase gene</i>				
<i>NRTI resistance</i>				
M41L	9	13.6	0.6	0.8
K65R	5	7.6	0.3	0.5
D67N	5	7.6	0.3	0.5
K70R	13	19.7	0.8	1.2
Q151M	0	0.0	0.0	0.0
M184V	44	66.7	2.7	4.0
M184I	1	1.5	0.1	0.1
L210W	2	3.0	0.1	0.2
T215F	4	6.1	0.2	0.4
T215Y	7	10.6	0.4	0.6
K219Q	0	0.0	0.0	0.0
K219E	5	7.6	0.3	0.5
<i>NNRTI resistance</i>				
L100I	5	7.6	0.3	0.5
K101E	3	4.5	0.2	0.3
K101P	1	1.5	0.1	0.1
K103N	32	48.5	2.0	2.9
K103S	0	0.0	0.0	0.0
V106A	0	0.0	0.0	0.0
V106M	1	1.5	0.1	0.1
V108I	6	9.1	0.4	0.5
E138A	4	6.1	0.2	0.4
E138G	3	4.5	0.2	0.3
E138K	0	0.0	0.0	0.0
E138Q	0	0.0	0.0	0.0
Y181C	8	12.1	0.5	0.7
Y181I	0	0.0	0.0	0.0
Y181V	0	0.0	0.0	0.0
Y188L	4	6.1	0.2	0.4
Y188C	0	0.0	0.0	0.0
Y188H	2	3.0	0.1	0.2
G190A	3	4.5	0.2	0.3
G190S	2	3.0	0.1	0.2
G190E	0	0.0	0.0	0.0
M230L	2	3.0	0.1	0.2
Others	935		57.8	84.5
All mutations	1656		100.0	100.0

Table 5. Antiretroviral, coformulation or combination resistance interpretation according to viral genotyping (n=66).

Antiretroviral. coformulation or combination	Abbreviation	Class	Resistance report (number and % of patients. n=66)							
			Susceptible [no resistance]		Intermediate resistance		Resistance		Not available	
Abacavir	ABC	NRTI	20	30.3	34	51.5	11	16.7	1	1.5
Atazanavir/ritonavir	ATV/r	PI	57	86.4	2	3	6	9.1	1	1.5
Darunavir/ritonavir	DRV/r	PI	65	98.5	0	0	0	0	1	1.5
Didanosine	ddI	NRTI	20	30.3	33	50	12	18.2	1	1.5
Efavirenz	EFV	NNRTI	20	30.3	0	0	45	68.2	1	1.5
Emtricitabine	FTC	NRTI	3	4.5	0	0	0	0	57	95.5
Estavudine	d4T	NRTI	30	45.4	6	9.1	3	4.6	27	40.9
Etravirine	ETV	NNRTI	42	63.7	14	21.2	8	12.1	2	3
Fosamprenavir	FPV/r	PI	59	89.4	1	1.5	5	7.6	1	1.5
Indinavir/ritonavir	IDV/r	PI	59	89.4	1	1.5	5	7.6	1	1.5
Lamivudine	3TC	NRTI	20	30.3	1	1.5	43	65.2	2	3
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	PI	60	90.9	2	3	3	4.6	1	1.5
Nelfinavir/ritonavir	NFV/r	PI	12	18.2	1	1.5	1	1.5	46	78.8
Nevirapine	NVP	NNRTI	17	25.8	0	0	48	72.7	1	1.5
Rilpivirine	RPV	NNRTI	5	7.6	0	0	0	0	55	92.4
Saquinavir/ritonavir	SQV/r	PI	59	89.4	2	3	4	6.1	1	1.5
Tenofovir	TDF	NRTI	55	83.4	1	1.5	9	13.6	1	1.5
Tenofovir+lamivudine	TDF+3TC	NRTI	43	65.2	1	1.5	0	0	22	33.3
Tipranavir/ritonavir	TPV/r	PI	60	90.9	2	3	3	4.6	1	1.5
Zidovudine	ZDV	NRTI	46	69.7	10	15.2	9	13.6	1	1.5
Zidovudine+lamivudine	ZDV+3TC	NRTI	36	54.5	5	7.6	3	4.6	22	33.3

NRTI – nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor

NNRTI – non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor

PI – protease inhibitor

Table 6. Logistic regression multivariate model for prediction of virologic failure

occurrence.

Variable	Estimate	Adjusted OR	95% CI	Adjusted p
Intercept	-1.600	-	-	<<0.0001
Sex				
Female	<i>reference</i>	-	-	-
Male sex	-0.866	0.42	0.27-0.65	0.0001
Age at treatment start (years)				
18 to 24	<i>reference</i>	-	-	-
25 to 29	-0.128	0.88	0.52-1.49	0.64
30 to 34	-0.253	0.78	0.46-1.31	0.34
35 to 39	-0.319	0.73	0.39-1.35	0.31
40 or more	-0.322	0.72	0.41-1.28	0.27
CD4⁺ T cells count (cells/mm³)				
Over 500	<i>reference</i>	-	-	-
350 to 500	0.204	1.23	0.76-1.99	0.41
200 to 350	0.482	1.62	1.00-2.57	0.05
Less than 200	0.446	1.56	0.94-2.61	0.09
CD8⁺ T cells count (cells/mm³)				
1200 or less	<i>reference</i>	-	-	-
Over 1200	0.228	1.26	0.83-1.90	0.28

References

1. Cressey, T.R.; Lallemand, M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. *Infect Genet Evol* 2007, 7, 333-342.
2. Ledergerber, B.; Egger, M.; Opravil, M.; Telenti, A.; Hirschel, B.; Battegay, M.; Vernazza, P.; Sudre, P.; Flepp, M.; Furrer, H., et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999, 353, 863-868.
3. Bartlett, J.A.; DeMasi, R.; Quinn, J.; Moxham, C.; Rousseau, F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001, 15, 1369-1377.
4. Tang, M.W.; Shafer, R.W. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs* 2012, 72, 1-25.
5. Hatano, H.; Hunt, P.; Weidler, J.; Coakley, E.; Hoh, R.; Liegler, T.; Martin, J.N.; Deeks, S.G. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006, 43, 1329-1336.
6. Brasil; MINISTÉRIO DA SAÚDE; Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Editora MS: Brasília, 2017; p 412.
7. Tang, N.; Huang, S.; Salituro, J.; Mak, W.B.; Cloherty, G.; Johanson, J.; Li, Y.H.; Schneider, G.; Robinson, J.; Hackett, J., Jr., et al. A RealTime HIV-1 viral load assay for

automated quantitation of HIV-1 RNA in genetically diverse group M subtypes A-H, group O and group N samples. *J Virol Methods* 2007, 146, 236-245.

8. Rhee, S.Y.; Gonzales, M.J.; Kantor, R.; Betts, B.J.; Ravela, J.; Shafer, R.W. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res* 2003, 31, 298-303.

9. Liu, T.F.; Shafer, R.W. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006, 42, 1608-1618.

10. Fairman, K.; Matheral, B. Evaluating medication adherence: which measure is right for your program? *strategies* 2000, 2, 4.

11. Peraire, J.; Viladés, C.; Pacheco, Y.M.; López-Dupla, M.; Domingo, P.; Gutiérrez, M.; Rosado, I.; Leal, M.; Richart, C.; Vidal, F. Evaluation of the pharmacogenetics of immune recovery in treated HIV-infected patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2014, 10, 81-101.

12. UNAIDS. *Ending AIDS: Progress towards the 90–90–90 targets*. 2017.

13. Caseiro, M.M.; Golega, A.A.; Etzel, A.; Diaz, R.S. Characterization of virologic failure after an initially successful 48-week course of antiretroviral therapy in HIV/AIDS outpatients treated in Santos, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008, 12, 162-166.

14. Lucas, G.M.; Chaisson, R.E.; Moore, R.D. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999, 131, 81-87.

15. Mujugira, A.; Celum, C.; Tappero, J.W.; Ronald, A.; Mugo, N.; Baeten, J.M. Younger Age Predicts Failure to Achieve Viral Suppression and Virologic Rebound Among HIV-1-Infected Persons in Serodiscordant Partnerships. *AIDS research and human retroviruses* 2016, 32, 148-154.

16. Krantz, E.M.; Hullsiek, K.H.; Okulicz, J.F.; Weintrob, A.C.; Agan, B.K.; Crum-Cianflone, N.F.; Ganesan, A.; Ferguson, T.M.; Hale, B.R.; Infectious Disease Clinical Research Program, H.I.V.W.G. Elevated CD8 counts during HAART are associated with HIV virologic treatment failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, *57*, 396-403.
17. Ku, N.S.; Jiamsakul, A.; Ng, O.T.; Yuniastuti, E.; Cuong do, D.; Lee, M.P.; Sim, B.L.; Phanuphak, P.; Wong, W.W.; Kamarulzaman, A., et al. Elevated CD8 T-cell counts and virological failure in HIV-infected patients after combination antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016, *95*, e4570.
18. Holmberg, S.D.; Hamburger, M.E.; Moorman, A.C.; Wood, K.C.; Palella, F.J., Jr.; Investigators, H.I.V.O.S. Factors associated with maintenance of long-term plasma human immunodeficiency virus RNA suppression. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003, *37*, 702-707.
19. Medeiros, R.; Diaz, R.S.; Filho, A.C. Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2002, *6*, 298-304.
20. Hofer, C.B.; Schechter, M.; Harrison, L.H. Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, *36*, 967-971.
21. Tuboi, S.H.; Harrison, L.H.; Sprinz, E.; Albernaz, R.K.; Schechter, M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, *40*, 324-328.
22. Bello, E.J.; Correia, A.F.; Marins, J.R.; Merchan-Hamann, E.; Kanzaki, L.I. Predictors of Virologic Failure in HIV/AIDS Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy in Brasilia, Brazil During 2002-2008. *Drug Target Insights* 2011, *5*, 33-41.

23. Brites, C.; Pinto-Neto, L.; Medeiros, M.; Nunes, E.; Sprinz, E.; Carvalho, M. Extensive variation in drug-resistance mutational profile of Brazilian patients failing antiretroviral therapy in five large Brazilian cities. *Braz J Infect Dis* 2016, 20, 323-329.

VI CONCLUSÃO

Foi possível evidenciar no presente estudo que o LPV/r, o ATV/r, o EFV e o DTG, quando utilizados na TARV de primeira linha em adultos com HIV, apresentaram efetividade semelhante, alcançando supressão viral em 87,3% dos pacientes. Este valor está próximo a meta estabelecida pela UNAIDS de 90% de supressão viral³, destacando a qualidade do acompanhamento às PVHIV pelo SAE/HD do IMIP. No que se refere à segurança, avaliada pela ausência de eventos adversos, o uso de esquemas contendo DTG apresenta menor risco comparado aos demais antirretrovirais estudados e pelo menos um efeito adverso foi observado em 38,0% dos participantes do estudo. Este resultado ratifica o uso do DTG no programa de controle da aids brasileiro, visto que uma boa tolerabilidade ao ARV melhora o prognóstico da infecção, além de reduzir custos.

No estudo realizado observando os anos 2000 e 2015, a falha virológica foi observada em 32,8% dos pacientes em uso ou não de primeira linha de tratamento e, apenas 4,6% dos pacientes que realizaram genotipagem apresentaram resistência ao LPV/r e 9,1% ao ATV/r. Em contraste, a maioria dos pacientes apresentou resistência ao tratamento com nevirapina (72,7%), EFV (68,2%) e 3TC (65,2%). Vale ressaltar que o EFV foi o ARV de primeira linha preconizado nesse período e ao verificar a formulação em dose única (TDF+3TC EFV) as falhas ocorreram em 18,8% dos pacientes.

Contudo, ambos os estudos evidenciaram que a adesão ao uso da TARV foi um fator de proteção independente para a efetividade do tratamento, demonstrando a importância do seu monitoramento como parte da rotina de acompanhamento das PVHIV. Ademais, demonstra-se que, desde que usado de maneira regular, os regimes preconizados em diretrizes anteriores e ainda utilizados, são equivalentes em relação a efetividade terapêutica.

VI REFERÊNCIAS

1. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Set;1(1): a006841. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
2. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014 Jul; 384(9939):258-71. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1)
3. UNAIDS. Ending AIDS: progress towards the 90–90–90 targets. Global AIDS Update 2017. [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf
4. Carpenter CCJ. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1996. *JAMA* [Internet]. 1996 Jul;276(2):146-54. <http://doi.org/10.1001/jama.1996.03540020068031>
5. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997 Set;337(11):734–9. <http://10.1056/NEJM199709113371102>
6. Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, et al. Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017 Out;4(10):e433–e441. [http://10.1016/S2352-3018\(17\)30109-1](http://10.1016/S2352-3018(17)30109-1)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília (DF): 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf

8. WHO. World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva World Heal. Organ. [Internet]. 2013;14(7):269. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>
9. Kim MJ, Kim SW, Chang HH, Kim Y, Jin S, Jung H, et al. Comparison of antiretroviral regimens: Adverse effects and tolerability failure that cause regimen switching. *Infect Chemother.* 2015 Dez;47(4):231–8. <http://doi.org/10.3947/ic.2015.47.4.231>
10. Costa JDM, Torres TS, Coelho LE, Luz PM. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis: Systematic. *J Int AIDS Soc.* 2018 Jan;21(1). <http://doi.org/10.1002/jia2.25066>.
11. Li T, Wu N, Dai Y, Qiu Z, Han Y, Xie J, et al. Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2011 Nov;53(9):944-51. <http://doi.org/10.1093/cid/cir552>
12. Bravo I, Álvarez H, Mariño A, Clotet B, Moltó J. Recurrent coronary disease in HIV-infected patients: role of drug–drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Jul;84(7):1617-1619. <http://doi.org/10.1111/bcp.13583>
13. Ministério da Transparência. Controladoria-Geral da União. Portal da Transparência: gastos diretos do Governo por ação: exercício de 2019 [Internet]. 2019; Disponível em: <http://www.transparencia.gov.br/programas-e-acoas/acao/4370-atendimento-a-populacao-com-medicamentos-para-tratamento-dos-portadores-de-hiv-aids-e-outras-doencas-sexualmente-transmissiveis?ano=2019>

14. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the of the epidemic. *Nature*. 1998 Feb ;391(6667):594-7. [http:// doi.org/ 10.1038/35400](http://doi.org/10.1038/35400)
15. Chitnis A, Rawls D, Moore J. Origin of HIV type 1 in colonial French Equatorial Africa? *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000 Jan;16(1):5-8. [http:// doi.org/10.1089/088922200309548](http://doi.org/10.1089/088922200309548)
16. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981 Dez;305(24):1425-31. <http://doi.org/10.1056/NEJM198112103052401>
17. Montagnier L, Chermann JC, Barré-Sinoussi F, Chamaret S, Gruest J, Nugeyre M et al. A new human T-lymphotropic retrovirus: Characterization and possible role in lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndromes. *Hum. T-Cell Leuk. Virus*. Cold Spring Horbor Lab. 1984;363–79.
18. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 Mai;220(4599):868-71. <http://doi.org/10.1126/science.6189183>
19. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*. 1984 Ago;225(4664):840-2. [http://doi.org/ 10.1126/science.6206563](http://doi.org/10.1126/science.6206563)
20. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States [Internet]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 Jun ;34(25):373-5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2989677>

21. Weiss SH, Goedert JJ, Sarngadharan MG, Bodner AJ, Gallo RC, Blattner WA. Screening test for HTLV-III (AIDS agent) antibodies. Specificity, sensitivity, and applications [Internet]. JAMA. 1985 Jan;253(2):221–5. <http://doi.org/10.1001/jama.1985.03350260073029>
22. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. N Engl J Med. 1987 Jul;317(4):185-91. <http://10.1056/NEJM198707233170401>
23. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Liou SH, et al. A Controlled Trial Comparing Continued Zidovudine with Didanosine in Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med. 1992 Aug 27;327(9):581-7. <http://10.1056/NEJM199208273270901>
24. Revets H, Marissens D, Wit S De, Lacor P, Clumeck N, Lauwers S, et al. Comparative evaluation of NASBA HIV-1 RNA QT, AMPLICOR-HIV monitor, and QUANTIPLEX HIV RNA assay, three methods for quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma J Clin Microbiol. 1996 May;34(5):1058-64. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8727875>
25. Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, Ananworanich J, Benkirane M, Cannon P, et al. International AIDS Society global scientific strategy: Towards an HIV cure 2016. Nat Med. 2016 Aug;22(8):839-50. <http://doi.org/10.1038/nm.4108>.
26. UNAIDS. UNAIDS Data 2018: State of the epidemic. Geneva: UNAIDS [Internet]. 2018;1–376. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf

27. United Nations Programme on HIV/aids. UNAIDS. The Gap Report. Geneva: UNAIDS [Internet]. 2014;Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/20140716_UNAIDS_gap_repor
28. UNAIDS. Global HIV-1 Statistics 2018: Fact Sheet – Global AIDS up date 2019. Geneva: UNAIDS [Internet]. 2019;6. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
29. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, Souza Noronha KVM de, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. Lancet. 2019 Jul;394(10195):345-356. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31243-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31243-7)
30. UNAIDS. HIV estimates with uncertainty bounds 1990-2018 [Internet]. UNAIDS. 2019; Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/HIV_estimates_with_uncertainty_bounds_1990-present
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2019. Brasília (DF): 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2019>
32. Minitério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST A e H virais. Pesquisa de Conhecimentos, Atitudes e Práticas na População Brasileira - PCAP 2013 [Internet]. Brasília (DF): 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/pesquisa-de-conhecimentos-atitudes-e-praticas-na-populacao-brasileira-pcap-2013>
33. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância P e C das I, Sexualmente Transmissíveis DH e das HV. Relatório de Monitoramento

Clínico do HIV [Internet]. Brasília (DF): 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2018>

34. Ministério da Saúde. Portaria no 1.271 de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.

35. Gao F, Balles E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* [Internet]. 1999 Feb;397(6718):436-41. [http:// 10.1038/17130](http://10.1038/17130)

36. Vijayan KV, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. *Front Immunol*. 2017 Mai;8:580. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00580>.

37. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, Oliveira F De, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. 2009 Ago;15(8):871-2. [http://doi.org/ 10.1038/nm.2016](http://doi.org/10.1038/nm.2016)

38. Kageha S, Lihana RW, Okoth V, Mwau M, Okoth FA, Songok EM, et al. HIV type 1 subtype surveillance in central Kenya. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2012 Feb;28(2):228-31. [http://doi.org/ 10.1089/aid.2011.0089](http://doi.org/10.1089/aid.2011.0089)

39. Fonseca MGP, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: Principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cad Saude Publica*. 2007;23 Suppl 3:S333-44. [http:// 10.1590/s0102-311x2007001500002](http://10.1590/s0102-311x2007001500002)

40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças. 2018;149. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs%0Ahttp://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787

41. Rawson JMO, Landman SR, Reilly CS, Mansky LM. HIV-1 and HIV-2 exhibit similar mutation frequencies and spectra in the absence of G-to-A hypermutation. *Retrovirology*. 2015 Jul;12:60. [http://doi.org/ 10.1186/s12977-015-0180-6](http://doi.org/10.1186/s12977-015-0180-6)
42. Abram ME, Ferris AL, Das K, Quinones O, Shao W, Tuske S, et al. Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase Affect the Errors Made in a Single Cycle of Viral J Virol. 2014 Jul;88(13):7589-601. <http://doi.org/10.1128/JVI.00302-14>
43. Geretti AM. HIV-1 subtypes: Epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Feb;19(1):1-7. <http://0.1097/01.qco.0000200293.45532.68>
44. Blumenthal R, Durell S, Viard M. HIV entry and envelope glycoprotein-mediated fusion. *J Biol Chem*. 2012 Nov 30;287(49):40841-9. <http://doi.org/10.1074/jbc.R112.406272>.
45. Kilmarx PH. Global epidemiology of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2009 Jul;4(4):240-6. [http://doi.org/ 10.1097/COH.0b013e32832c06db](http://doi.org/10.1097/COH.0b013e32832c06db)
46. Spivak AM, Salgado M, Rabi SA, O'Connell KA, Blankson JN. Circulating Monocytes Are Not a Major Reservoir of HIV-1 in Elite Suppressors. *J Virol*. 2011 Oct;85(19):10399-403. <http://doi.org/10.1128/JVI.05409-11>
47. Sleasman JW, Goodenow MM. 13. HIV-1 infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S582-92. <http://10.1067/mai.2003.91>
48. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligo I. B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5-14. [http://doi.org/ 10.4415/ANN_10_01_02](http://doi.org/10.4415/ANN_10_01_02)
49. Briggs JAG, Wilk T, Welker R, Kräusslich HG, Fuller SD. Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores. *EMBO J*. 2003 Apr;22(7):1707-15. <http://10.1093/emboj/cdg143>

50. Kluge SF, Sauter D, Kirchhoff F. SnapShot: Antiviral Restriction Factors. Cell [Internet]. 2015 Oct;163(3):774-774.e1. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.019>
51. Mayr LM, Su B, Moog C. Non-neutralizing antibodies directed against HIV and their functions. Front Immunol. 2017 Nov;8:1590. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01590>
52. Nabatanzi R, Cose S, Joloba M, Jones SR, Nakanjako D. Effects of HIV infection and ART on phenotype and function of circulating monocytes, natural killer, and innate lymphoid cells. AIDS Res Ther. 2018 Mar;15(1):7. <http://doi.org/10.1186/s12981-018-0194-y>
53. Gurdasani D, Iles L, Dillon DG, Young EH, Olson AD, Naranbhai V, et al. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression. AIDS. 2014 Jan;28(2):149-62. <http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000049>
54. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. Clin Vaccine Immunol. 2016 Apr ;23(4):249-53. <http://doi.org/10.1128/CVI.00053-16>
55. Chavez P, Wesolowski L, Patel P, Delaney K, Owen SM. Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay. J Clin Virol. 2011 Dec;52 Suppl 1:S51-5. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.010>
56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília (DF): 2018.
57. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. AIDS. 2018 Jan 2;32(1):17-23. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001671>

58. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en/>
59. Lodi S, Günthard HF, Dunn D, Garcia F, Logan R, Jose S, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral treatment on the risk of acquired HIV drug resistance. *AIDS*. 2018 Jan 28;32(3):327-335. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001692>.
60. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, Rio C Del, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in Adults: 2016 recommendations of the international antiviral society-USA Panel. *JAMA*. 2016 Jul;316(2):191-210. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900>.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P e C das, Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV. Diretrizes para a organização dos serviços de saúde que ofertam a profilaxia pré-exposição sexual ao HIV (PrEP) no Sistema Único de Saúde [Internet]. Brasília (DF): 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/diretrizes-para-organizacao-dos-servicos-de-saude-que-ofertam-profilaxia-pre-exporicao-prep>
62. Apostolova N, Blas-García A, Esplugues J V. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: Mechanisms beyond Pol- γ inhibition. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Dec;32(12):715-25. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.07.007>
63. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Nov;3(11):e510-e520. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30091-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30091-1)
64. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: Updated recommendations of

the International AIDS Society-USA panel JAMA. 1997 Jun;277(24):1962-9.

<https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540480062040>

65. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA. 2000 Jan;283(3):381-90.

<https://doi.org/10.1001/jama.283.3.381>

66. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. HIV Clin Trials. 2001;2(3):227-306. Disponible em:

<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

67. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for a public health approach. Geneva: 2002. Disponible em:

https://www.who.int/hiv/pub/prev_care/ScalingUp_E.pdf

68. World Health Organization. Treat 3 Million by 2005 Initiative., Department of HIV/AIDS. Emergency scale-up of antiretroviral therapy in resource-limited settings: technical and operational recommendations to achieve 3 by 5: report of the WHO/UNAIDS International Consensus Meeting on Technical and Operational Recommendations for Emergency. Geneva: 2003. Disponible em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42888/9241591382.pdf>

69. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2005. Disponible em:

<https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL04072005001.pdf>

70. World Health Organization. WHO recommendations for clinical mentoring to support scale-up of HIV care, antiretroviral therapy and prevention in resource-

constrained settings [Internet]. Geneva: 2006. Disponível em:
<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalmentoring.pdf>

71. World Health Organization. Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Geneva: 2009. Disponível em:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107280/9789241598958_eng.pdf

72. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach-2010 revision [Internet]. Geneva: 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138540/>

73. World Health Organization. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. Geneva: 2013. Disponível em:
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL003371.pdf>

74. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Dep. Heal. Hum. Serv. 2019;

75. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Sep;28(3):371-402. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>

76. World Health Organization. Department of HIV/AIDS. HIV drug resistance report 2019. Geneva: 2019. Disponível em: <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2019/en/>

77. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol.* 2016 Dec;46:292-307.
<http://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.031>.

78. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-

regression analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2018 Mar;18(3):346–355.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30702-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30702-8)

79. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D, et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis.* 2017 Mai;215(9):1362-1365. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix089>

80. Perelson AS, Ribeiro RM. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biol.* 2013 Set;11:96. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-96>

81. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, Paxinos E, Wrin T, Skowron G, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: Clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS.* 2002 Out;16(15):F41-7. <https://doi.org/10.1097/00002030-200210180-00002>

82. Stover J, Bollinger L, Antonio Izazola J, Loures L, DeLay P, Ghys PD, et al. What is required to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030? The cost and impact of the fast-track approach. *PLoS One.* 2016 Mai;11(5):e0154893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154893>

83. World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance [Internet]. Geneva: 2017. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en>

84. Tang MW SR. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs.* 2012 Jun;72(9):e1-25. <https://doi.org/10.2165/11633630-000000000-00000>

85. Clavel, F; Hance A. HIV drug resistance. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):1023-35. <http://doi.org/10.1056/NEJMra025195>

86. Tressler R, Godfrey C. NRTI backbone in HIV treatment: Will it remain relevant? *Drugs*. 2012 Nov;72(16):2051-62. <http://doi.org/10.2165/11640830-000000000-00000>
87. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P e C, Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV das. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília (DF): 2017.
88. Stanford University. NNRTI Resistance Notes. HIV Drug Resistance Database [Internet]. 2018; Disponível em: <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NNRTI/>
89. Gregson J, Tang M, Ndembu N, Hamers RL, Marconi VC, Brooks K, et al. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mai;16(5):565-575. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00536-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00536-8)
90. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clin Infect Dis*. 2014 Set;59(6):888-96. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu367>.
91. Stockdale AJ, Saunders MJ, Boyd MA, Bonnett LJ, Johnston V, Wandeler G, et al. Effectiveness of Protease Inhibitor/Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Second-line Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018 Jun;66(12):1846-1857. <http://doi.org/10.1093/cid/cix1108>
92. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, Laskey S, Shan L, Bailey JR, et al. Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9):3848-60. <http://doi.org/10.1172/JCI67399>

93. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and Efficacy of Dolutegravir (DTG) in HIV-1 Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant Virus: 24-Week Results of the VIKING Study Downloaded from. 2012. *J Infect Dis.* 2013 Mar;207(5):740-8. <http://doi.org/10.1093/infdis/jis750>
94. Brenner BG, Thomas R, Blanco JL, Ibanescu RI, Oliveira M, Mesplède T, et al. Development of a G118R mutation in HIV-1 integrase following a switch to dolutegravir monotherapy leading to cross-resistance to integrase inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jul;71(7):1948-53. <http://doi.org/10.1093/jac/dkw071>
95. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis.* 2014 Aug 1;210(3):354-62. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiu051>
96. Ayalew MB, Kumilachew D, Belay A, Getu S, Teju D, Endale D, et al. First-line antiretroviral treatment failure and associated factors in HIV patients at the university of Gondar teaching hospital, Gondar, Northwest Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl).* 2016; 8: 141–146. <http://doi.org/10.2147/HIV.S112048>
97. Holstad MKMD, Pace JC, De AK, Ura DR. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2006 Mar;17(2):4-15. <http://doi.org/10.1016/j.jana.2006.01.002>
98. Kindie E, Anteneh ZA, Worku E. Time to development of adverse drug reactions and associated factors among adult HIV positive patients on antiretroviral treatment in Bahir Dar City, Northwest Ethiopia. *PLoS ONE.* 2017 Dez; 14(8): e0221608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189322>

99. Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: Report of four cases. *AIDS*. 2015 Aug;29(13):1723-5. <http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000789>
100. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003 Nov;362(9397):1708-13. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14844-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14844-1)
101. Dean AG, Sullivan KM SM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. [Internet]. 2013; Disponível em: www.OpenEpi.com
102. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005 Abr;19(7):685-94. <http://doi.org/10.1097/01.aids.0000166091.39317.99>
103. Medeiros R, Diaz RS, Filho AC. Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2002;6(6):298–304. <http://doi.org/10.1590/S1413-86702002000600005>
104. Hofer CB, Schechter M, Harrison LH. Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Ago;36(4):967-71. <http://doi.10.1097/00126334-200408010-00011>
105. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RKM, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1;40(3):324-8. <http://doi.org/10.1097/01.qai.0000182627.28595.01>
106. Bello EJM, Correia AF, Marins JRP, Merchan-Hamann E, Kanzaki LIB. Predictors of virologic failure in hiv/aids patients treated with highly active antiretroviral

therapy in Brasília, Brazil during 2002-2008. *Drug Target Insights*. 2011; 5: 33–41.

<http://doi.org/10.4137/DTI.S7527>

107. WHO. International statistical classification of health problems. 10th revision. [Internet]. Geneva: 2010. Available from: www.who.int/classifications/icd/en/

108. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P nacional de D e A. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília (DF): 2004.

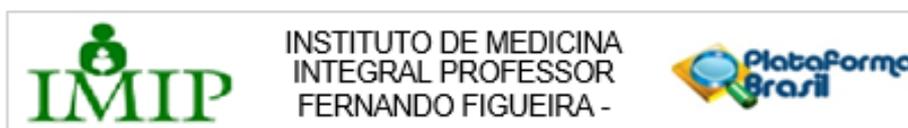
109. Dysangco A, Liu Z, Stein JH, Dubé MP, Gupta SK. HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress. *PLoS One*. 2017 Ago;12(8):e0183511.

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0183511>

110. Fairman KA, Matheral B. Evaluating Medication Adherence: Which Measure Is Right for Your Program? *J Manag Care Spec Pharm*, 2000 Nov;6(6):499-506.

<https://doi.org/10.18553/jmcp.2000.6.6.499>

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO PRIMEIRO ESTUDO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CONTENDO LOPINAVIR/RITONAVIR, ATAZANAVIR/RITONAVIR, EFAVIRENZ OU DOLUTEGRAVIR COMO PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO E CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DA MICROCIRCULAÇÃO

Pesquisador: Edvaldo da Silva Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 00172318.9.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.955.442

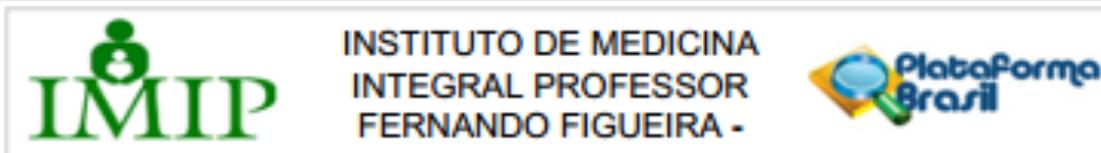
Apresentação do Projeto:

Trata-se de Projeto de Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Doutorado em Saúde Materno Infantil do IMIP.

O controle do HIV somente com a TARV não será possível a uma escala global em curto prazo, no entanto, seu uso é necessário para supressão viral ao longo da vida e para prevenir a progressão para a aids. No entanto, medicamentos antirretrovirais podem ter perfis de toxicidade que afetam diferencialmente o risco e/ou controle de comorbidades e seu uso podem estar associados ao surgimento de alterações como hiperglicemia, doenças cardiovasculares, disfunções renais, anemia, osteopenia, lipodistrofia, dislipidemias, distúrbios neuropsiquiátricos e hepáticos, dificultando, por vezes a continuidade do tratamento, o que pode resultar em aumento da morbimortalidade, doenças oportunistas, resistências e mutações, fazendo-se necessário monitoramento constante dessas alterações. Dessa forma, o objetivo da presente tese é investigar a efetividade e segurança de esquemas antirretrovirais contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz e dolutegravir como primeira linha de tratamento em adultos com infecção pelo vírus HIV-1, abordando os diferentes efeitos adversos e toxicidade, bem como a ocorrência de falhas terapêuticas. O estudo será realizado por meio de duas abordagens: a primeira será um levantamento de dados contidos nos prontuários dos

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-555
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

Continuação do ANEXO A



Continuação do Parecer: 2.955.442

pacientes portadores de HIV acompanhados no Hospital Dia do IMIP no período de 1996 até 2018, fornecendo informações sobre a prevalência desses desfechos indesejados importantes. A segunda será através da comparação das características morfológicas e funcionais da microcirculação, por meio da Fluxometria Laser Doppler (FLD), em uma amostra dos pacientes incluídos na primeira abordagem, verificando as diferentes respostas vasculares de acordo com a TARV utilizada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a efetividade e segurança da TARV contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz ou dolutegravir como primeira linha de tratamento e as características funcionais da microcirculação em adultos com HIV.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sociodemográficas e biológicas em adultos portadores de HIV em uso da TARV.
- Verificar a resposta terapêutica aos esquemas de TARV utilizados contendo lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, efavirenz e dolutegravir.
- Identificar frequência de abandono de tratamento, falha clínicas, virológica ou imunológica e efeitos adversos associados ao uso da TARV.
- Determinar a prevalência de comorbidades possivelmente relacionadas ao uso da TARV.

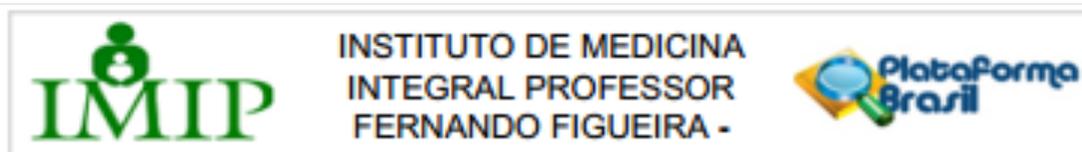
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esta pesquisa apresenta risco relacionado à extravio de documentos durante a manipulação de prontuários e identificação dos pacientes, no entanto, os autores se comprometem que todas as coleta de dados nos prontuários serão realizadas no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) próprio do SAE/HD, quanto à proteção da identidade dos pacientes os pesquisadores que terão acesso aos prontuário se comprometerão em manter o sigilo e proteção dos dados através do Termo de Confidencialidade dos Dados.

No que diz respeito ao exame de microcirculação, este pode ocasionar sintomas como hiperemia transitória e dormência no braço durante a oclusão, no entanto, em caso de desconforto, o participante da pesquisa poderá a qualquer momento solicitar a interrupção do exame sem prejuízos como garantido no TCLE, o qual o mesmo terá uma cópia assinada pelo responsável da pesquisa. Dentre os benefícios da pesquisa, a mesma busca contribuir para a melhoria da saúde individual e coletiva, fornecendo informações científicas que auxiliem em políticas públicas de atenção à PVHA.

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
 Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-555
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comiteteetica@imip.org.br

Continuação do ANEXO A



Continuação do Parecer: 2.955.442

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLE, Termo de Confidencialidade e solicita dispensa de TCLE em situações específicas e justificadas.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

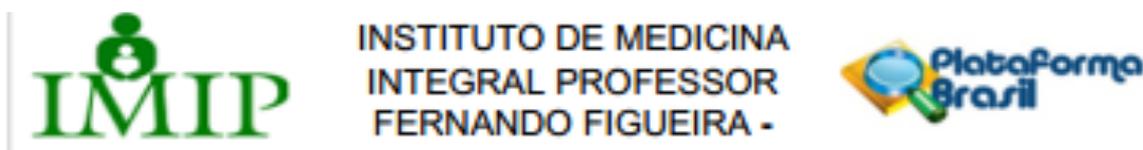
Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 1224847.pdf	03/10/2018 07:09:07		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_ConfidencialidadeMarina.pdf	03/10/2018 07:08:19	Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_CEP.docx	02/10/2018 16:09:20	Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_IMIP.doc	02/10/2018 11:55:01	Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_CEP.pdf	30/09/2018 21:25:23	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Outros	SIGAPE.pdf	30/09/2018 21:23:49	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Cronograma	Cronograma_tese.pdf	21/09/2018 12:31:32	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Outros	curriculo_Geraldine.docx	21/09/2018 12:26:31	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Outros	Curriculo_Rafael.pdf	20/09/2018 21:03:57	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Outros	Curriculo_Luiz.pdf	20/09/2018 21:03:16	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Outros	Curriculo_Edvaldo.pdf	20/09/2018 21:02:23	Edvaldo da Silva Souza	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
 Bairro: Bos Vistas CEP: 56.070-555
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedeetica@imip.org.br

Continuação do ANEXO A



Continuação do Parecer: 2.955.442

Outros	Curriculo_Marina.pdf	20/09/2018 21:01:36	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_tese.pdf	20/09/2018 20:59:45	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
Orçamento	Orcamento_tese.pdf	20/09/2018 20:59:17	Edvaldo da Silva Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	20/09/2018 20:58:21	Edvaldo da Silva Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

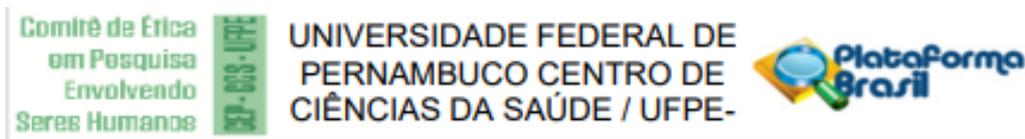
RECIFE, 10 de Outubro de 2018

Assinado por:

Lygia Carmen de Moraes Vandertel
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
 Bairro: Bos Vistas CEP: 50.070-555
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedeetica@imip.org.br

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO SEGUNDO ESTUDO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desfechos desfavoráveis da terapia anti-HIV-1: efeitos adversos, abandono de tratamento e falhas terapêuticas - um levantamento dos atendimentos no hospital dia do IMIP (2000 a 2015)

Pesquisador: Antonio Victor Campos Coelho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56439116.6.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.628.475

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de pesquisa científica denominado: Desfechos Desfavoráveis da terapia anti-HIV-1: efeitos adversos, abandono de tratamento e falhas terapêuticas - um levantamento dos atendimentos no hospital dia do IMIP (2000 A 2015) do doutorando Antonio Victor Campos Coelho, do Programa de Pós Graduação em Genética da Universidade Federal de Pernambuco sob a orientação dos professores Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar (Médico do IMIP) e Prof. Dr. Sergio Crovella (Professor Titular do Departamento de Genética da UFPE). Trata-se de uma pesquisa retrospectiva transversal com uso de prontuários e laudos de exames.

Objetivo da Pesquisa:

1.1 Objetivo geral

Fazer um levantamento de dados de prontuários de indivíduos que vivem com o HIV-1 atendidos no Hospital Dia do IMIP de maneira a determinar a prevalência de desfechos desfavoráveis da TARV: abandono de tratamento, falha virológica, falha imunológica e efeitos adversos.

1.2 Objetivos específicos

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br

Continuação do ANEXO B

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.628.475

- Elaborar modelos estatísticos para predição para cada um dos desfechos em investigação;
- Determinar a prevalência de comorbidades associadas ao HIV-1 que não a AIDS (conceito conhecido em inglês como HIV-associated non-AIDS illnesses, ou HANA);
- Avaliar se a presença de falha imunológica está associada com a ocorrência de HANA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente estudo não apresenta riscos significativos para a comunidade, visto que é um estudo observacional. Como a pesquisa envolve dados secundários, o principal risco estaria relacionado à integridade dos dados pessoais dos pacientes do Hospital Dia do IMIP. Haverá constante preocupação durante todo o período de desenvolvimento da pesquisa em minimizar transtornos ao paciente, assegurando a privacidade e protegendo a identidade de todos os envolvidos, minimizando os riscos à dimensão social e moral da vivência do paciente. Os pesquisadores elaboraram um termo de compromisso, solicitando a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), porém garantindo a privacidade, confidencialidade e anonimato dos dados analisados. Os dados coletados serão armazenados em um banco de dados computadorizado protegido por senha e outros mecanismos de segurança para minimizar os riscos de vazamento/perda de dados. Dados pessoais que identifiquem os pacientes serão usados apenas para evitar duplicidade de informações. Para análises estatísticas, os dados serão usados de forma agregada e anônima, dificultando enormemente a identificação pessoal de qualquer paciente. Dados pessoais não serão fornecidos a ninguém fora do âmbito da pesquisa.

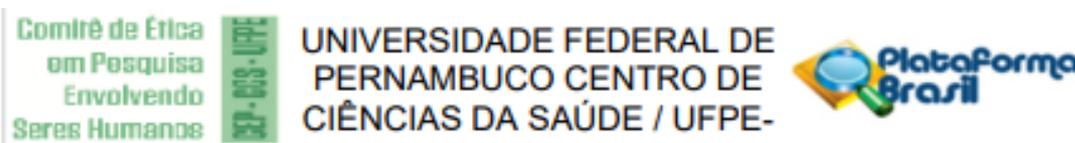
Benefícios: a falha imunológica (que é um dos desfechos investigados) é um fenômeno pouco entendido. O presente estudo contribuirá para a elucidação de questões relacionadas a isso, tais como prevalência e fatores de risco. Dessa forma, as informações agregadas darão suporte para a realização de futuros estudos, tais como novas hipóteses de investigação. Em relação aos benefícios para os pacientes, os pesquisadores comunicarão os resultados aos médicos do Hospital Dia. Dessa forma, caberia ao(a) médico(a) avaliar se seus pacientes teriam benefício clínico ao modificar esquemas terapêuticos, dosagens de medicamento usadas, dentre outras abordagens, baseando-se nas descobertas do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A humanidade está adentrando a quarta década de luta contra a epidemia do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1, human immunodeficiency virus type 1 na sigla em inglês), o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, acquired immunodeficiency

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Continuação do ANEXO B

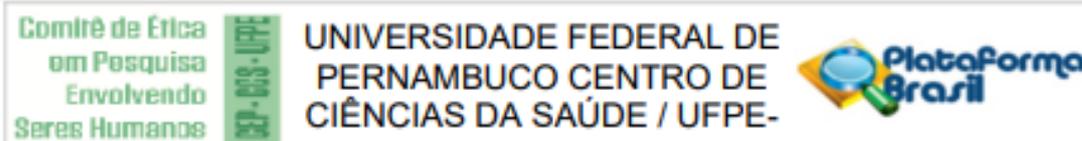


Continuação do Parecer: 1.628.475

syndrome, na sigla em inglês). Um momento decisivo no combate ao HIV-1 foi o desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV). A TARV moderna como conhecemos hoje consiste na combinação de três remédios antirretrovirais, pertencentes a pelo menos duas classes terapêuticas distintas. O objetivo da TARV é suprimir a replicação viral, impedindo a progressão da imunodeficiência e prolongando a vida das pessoas que vivem com o HIV- 1. De fato, a TARV salvou milhões de vidas desde a sua introdução em 1996. Atualmente os guias de tratamento ao redor do mundo, inclusive do Brasil, recomendam o oferecimento do tratamento o mais breve possível após o diagnóstico ("testar e tratar", ou "test and treat"), devido a inúmeros estudos demonstrando que se a carga viral de um indivíduo em tratamento antirretroviral estiver suprimida, a transmissibilidade do vírus é enormemente diminuída em caso de ausência ou falha de métodos de prevenção, como o preservativo masculino (camisinha). Em outras palavras, pacientes em tratamento adequado virtualmente não transmitem o vírus a outras pessoas. Alguns obstáculos precisam ser transpostos para atingir um nível de cobertura de tratamento anti-HIV ideal às pessoas que precisam. Além dos aspectos sociais da epidemia, há aqueles relacionados à biologia e história natural da infecção e tratamento. Por exemplo, alguns pacientes sofrem com os efeitos adversos relacionados os antirretrovirais, afetando sua qualidade de vida e até mesmo sua adesão ao tratamento. Isso pode dificultar a supressão viral nesses pacientes ("falha virológica"), o que por sua vez favorece a emergência de variantes genéticas resistentes aos antirretrovirais, o que complica o tratamento do indivíduo, exigindo a troca do esquema terapêutico. Há ainda a possibilidade da supressão da carga viral ("sucesso virológico") acontecer como desejado, porém não vir acompanhada de uma recuperação adequada das contagens de linfócitos T CD4+, o que é denominado de "falha imunológica". Ainda não se sabe todos os fatores de risco para a ocorrência dessa falha. Indivíduos em falha imunológica tem um prognóstico pior quando comparado aos com sucesso imunológico, estando em maior risco de desenvolver comorbidades não relacionadas ao HIV/AIDS, como por exemplo, síndromes metabólicas, doenças cardiovasculares, envelhecimento precoce, dentre outras. Apesar desses eventuais "desfechos desfavoráveis" acerca do tratamento antirretroviral, o seu advento sem dúvidas foi um dos maiores sucessos da medicina do século XX, pois ajudou a salvar milhões de vidas ao redor do mundo ao transformar a infecção pelo HIV de uma sentença de morte a uma doença crônica manejável. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é abordar diferentes aspectos da história natural da infecção pelo HIV-1 e seu tratamento (efeitos adversos ao tratamento, abandono do tratamento e falhas terapêuticas - virológica e imunológica), por meio de um levantamento de dados contidos nos prontuários dos pacientes atendidos no Hospital Dia do IMIP no período de 2000 até o ano de 2015, de modo a melhorar o

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Continuação do ANEXO B



Continuação do Parecer: 1.628.475

entendimento das variabilidades interindividuais relacionadas a esses aspectos, bem como entender a prevalência de cada um desses "desfechos desfavoráveis" - de maneira a contribuir no manejo de futuros pacientes convivendo com o HIV-1.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto, Carta de Anuência, Declaração de Autorização de Uso de Dados, Currículo Lattes de todos os envolvidos na pesquisa, Projeto detalhado no formato Word (completo, conforme normas da ABNT), Termo de Confidencialidade, Instrumento de Coleta de Dados, Folha de Rosto, todos esses elementos estão apresentados conforme o CEP.

Quanto ao TCLE para maiores de 18 anos foi solicitado pelo pesquisador a dispensa desse documento por :

- tratar-se de pesquisa retrospectiva transversal, podendo os pacientes já terem falecido;
- alguns já foram atendidos há bastante tempo e que seus endereços e telefones cadastrados não sejam os mesmos;
- ser possível que o paciente tenha abandonado o tratamento e conseqüentemente o Hospital Dia;
- os dados coletados serão utilizados apenas para pesquisa proposta;
- os pesquisadores garantem a privacidade, confidencialidade, e anonimato dos dados pesquisados assegurando a privacidade e protegendo a identidade dos envolvidos, minimizando os riscos de perdas / vazamento dos dados;
- os dados serão utilizados de forma agregada e anônima, dificultando enormemente a identificação pessoal de qualquer paciente.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Continuação do ANEXO B

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.628.475

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_722739.pdf	25/05/2016 11:26:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	5Projeto_25052016.docx	25/05/2016 11:26:36	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Folha de Rosto	1_folha_de_rosto.pdf	24/05/2016 18:46:10	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_conf.pdf	20/05/2016 09:43:03	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	20/05/2016 09:42:31	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Outros	cv_lattes_Crovella.pdf	20/05/2016 09:42:09	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Outros	cv_lattes_Lula.pdf	20/05/2016 09:41:48	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Outros	cv_lattes_Marina.pdf	20/05/2016 09:41:24	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Outros	cv_lattes_Jeyzon.pdf	20/05/2016 09:41:03	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
Outros	cv_lattes_AVCC.pdf	20/05/2016	Antonio Victor	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

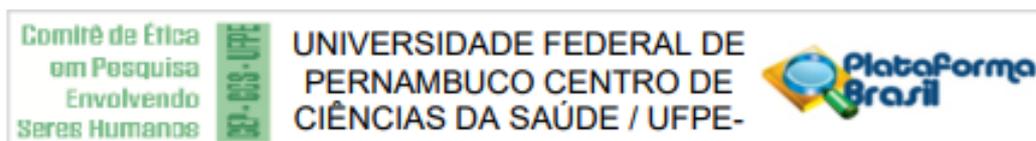
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepocs@ufpe.br

Continuação do ANEXO B



Continuação do Parecer: 1.628.475

Outros	cv_lattes_AVCC.pdf	09:40:20	Campos Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_hosp_dia.pdf	20/05/2016 09:17:26	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_disp_TCLE.pdf	20/05/2016 09:16:50	Antonio Victor Campos Coelho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 06 de Julho de 2016

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO “EFETIVIDADE E SEGURANÇA DAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS CONTENDO LOPINAVIR, ATAZANAVIR, EFAVIRENZ E DOLUTEGRAVIR” A REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA

 Autor

Confirmação da submissão

 imprimir

Obrigado pela sua submissão

Submetido para
Revista de Saúde Pública

ID do manuscrito
RSP-2019-2216

Título
COMPARAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO LOPINAVIR, ATAZANAVIR, EFAVIRENZ E DOLUTEGRAVIR

Autores
Magalhães, Marina
Neves, José
Moura, Maria
Cavalcante, Cláudia
Alencar, Luiz
Souza, Edvaldo

Data da submissão
20-nov-2019

ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO “PROFILE OF INDIVIDUALS LIVING WITH HIV-1 FAILING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RECIFE, BRAZIL: A RETROSPECTIVE SURVEY (2000 TO 2015)” AO *JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY & COMMUNITY HEALTH*

Journal of Epidemiology & Community Health - Account Created in ScholarOne Manuscripts

J Journal of Epidemiology & Community Health <onbeh
alfof@manuscriptcentral.com>
Ter, 19/11/2019 10:39
gabi.magalhaes@hotmail.com ✉

↶ ↷ → ..

19-Nov-2019

Dear Dr. Magalhães:

A manuscript titled Profile of individuals living with HIV-1 failing antiretroviral therapy in Recife, Brazil: a retrospective survey (2000 to 2015) (jech-2019-213540) has been submitted by Dr. Antonio Victor Campos Coelho to Journal of Epidemiology & Community Health.

You are listed as a co-author for this manuscript. The online peer-review system, ScholarOne Manuscripts, automatically creates a user account for you. Your USER ID and PASSWORD for your account is as follows:

Site URL: <https://mc.manuscriptcentral.com/jech>

USER ID: gabi.magalhaes@hotmail.com

PASSWORD: For security reasons your password is not contained in this email. To set your password click the link below.

https://mc.manuscriptcentral.com/jech?URL_MASK=d10c4e090e9445c49198a7cc772f5b46

You can use the above USER ID and PASSWORD (once set) to log in to the site and check the status of papers you have authored/co-authored. Please log in to <https://mc.manuscriptcentral.com/jech> to update your account information via the edit account tab at the top right.

Thank you for your participation.

Sincerely,

Journal of Epidemiology & Community Health Editorial Office

Log in to Remove This Account - [https://mc.manuscriptcentral.com/jech?](https://mc.manuscriptcentral.com/jech?URL_MASK=e0be62013af74662815ccc8382ce37d9)

[URL_MASK=e0be62013af74662815ccc8382ce37d9](https://mc.manuscriptcentral.com/jech?URL_MASK=e0be62013af74662815ccc8382ce37d9)

APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS
PESQUISADORA RESPONSÁVEL: MARINA GABRIELLA P. DE A.
MAGALHÃES

Data de preenchimento: ____/____/____

1. Dados pessoais (apenas para identificação, NÃO serão divulgados)

Nome		Prontuário:	
Data de Nascimento (dd/mm/aaaa)	Cidade de residência	Sexo	
		<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino

2. Informações clínicas e epidemiológicas

Etnia (auto declaração)	Orientação sexual	Escolaridade (anos de estudo)	Renda mensal (Salários mínimos)
<input type="checkbox"/> Branco	<input type="checkbox"/> Homossexual/ bissexual	Nunca estudou () Estudou ()	
<input type="checkbox"/> Não branco	<input type="checkbox"/> Heterossexual	Anos de estudo: _____	
Número de filhos	Estado civil	Ocupação	Quantas pessoas são sustentadas com sua renda mensal?
	Solteiro/ separado/ viúvo () Casado/ união estável ()	Aposentado () Empregado () Desempregado () Afastado do trabalho pelo INSS ()	
Peso (kg) antes do uso do tratamento	Altura (m) antes do uso do tratamento	IMC antes do uso do tratamento	
Peso (kg) atual	Altura (m) atual	IMC atual	RCQ
Fumo		Etilismo	
SIM () Há quanto tempo? _____		SIM () Há quanto tempo? _____	
Se SIM, quantos cigarros por dia? _____		Se SIM, quantas vezes por semana? _____	
NÃO ()		NÃO ()	
Se NÃO, parou de fumar?		Se NÃO, parou de beber?	
SIM () Há quanto tempo? _____ NÃO ()		SIM () Há quanto tempo? _____ NÃO ()	
Comorbidades pré-existentes (em casos exemplificados, circular o nome da doença)			
Doença cardiovascular (relato médico ou uso de medicações para HAS, doença vascular periférica, ou relato de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico) (Se apenas histórico familiar, circular e marcar NÃO)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Desordens Psiquiátricas (relato médico ou de uso de medicação psiquiátrica ou acompanhamento psíquico)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Doença autoimune (lúpus, artrite reumatoide, doença de Crohn, esclerose múltipla, vitiligo, psoríase, púrpura trombocitopênica idiopática, hepatite autoimune, anemia hemolítica autoimune, doença celíaca, DM tipo 1, outra _____)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()

Continua na próxima página

Continuação do Instrumento de Coleta de Dados

DM tipo 2 (relato médico ou 2 exames com glicemia de jejum \geq 126)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Neoplasia (Sarcoma de Kaposi, Linfomas de Burkitt, imunoblástico, de Hodgkin e primário do SNC, câncer cervical invasivo, anal e testicular e melanoma ou outros)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Doença renal (relato médico ou de uso de medicações para insuficiência renal e tumores renais, nefrites, rins policísticos e outra:)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Hemodiálise	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Doença de fígado (relato médico ou uso de medicações para cirrose hepática, hepatite A, esteatose hepática, síndromes de Gilbert, Crigler-Najjar e Dubin-Johnson)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Osteoporose (relato médico ou uso de medicações, fraturas)	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Causas de internamento após infecção por HIV	SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()

3. Comportamento de risco (marcar todos que se aplicarem)

Uso de drogas injetáveis? SIM () NÃO () Uso de drogas não injetáveis, exceto álcool e fumo? SIM () NÃO () Se NÃO, parou de usar? SIM () NÃO () Quais drogas costuma usar? () Maconha () LSD () Ecstasy () Crack () Heroína () Cocaína () Inalantes (loló, cola de sapateiro e etc) Profissional do sexo? () Sim () Não	
() Transfusões () Prática sexual desprotegida	
() Não relata comportamento de risco	
Possui parceiro(a) fixo(a)? SIM () Portador de HIV? SIM () NÃO () IGNORADO ()	Múltiplos parceiros(as) nos últimos 12 meses () Quantos?

4. Infecção pelo HIV

Modo de transmissão (marcar todos que se aplicarem)	
() Transmissão vertical (mãe pra filho)	() Acidente com material biológico
() Relação sexual homossexual	() Transfusão sanguínea
() Relação sexual heterossexual	() IGNORADO
() Uso de drogas injetáveis	
Idade de início da vida sexual	Data de diagnóstico da Infecção pelo HIV

5. Coinfecções, infecções oportunistas e doenças indicativas de AIDS**5.1 Doenças indicativas de AIDS - indicar**

Doença	Data diagnóstico	Doença	Data de diagnóstico
Candidíase oral		Candidíase do esôfago	
Febre ou diarreia por 1 mês ou mais		Demência pela AIDS	
Herpes simples por 1 mês ou mais		Perda de peso acentuada	
Infecção pelo CMV		Toxoplasmose cerebral	
Pneumocistose			

Continua na próxima página

Continuação do Instrumento de Coleta de Dados

5.2 Sorologia de hepatites virais, HTLV ou diagnóstico em prontuário ou referido

Já teve Hepatite B? () SIM () NÃO

Já teve Hepatite C? () SIM () NÃO

HbSAg			Datas
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	1
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	2
HCV			Datas
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	1
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	2
HTLV			
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	1

5.3 Infecção por Tuberculose

Já teve tuberculose? () SIM () NÃO

Infecção por tuberculose			Datas
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	1
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	2
POSITIVO ()	NEGATIVO ()	IGNORADO ()	3
Se POSITIVO, está ou esteve em tratamento contra a tuberculose?			
SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()	

6. Tratamentos com antirretrovirais

Esquema	Data de início	Sucesso terapêutico (redução da carga viral superior a 1 log após 4 a 6 meses de tratamento e elevação ou manutenção da contagem de LT CD4 ⁺)	Data e motivo da troca
		() SIM () NÃO	
		() SIM () NÃO	
		() SIM () NÃO	
		() SIM () NÃO	
		() SIM () NÃO	
		() SIM () NÃO	
Motivos da troca			
Hiperglicemia (1)	Disfunção hepática (11)		
Anemia (2)	Disfunção renal (12)		
Dislipidemia (3)	Erupção cutânea ou rash (13)		
Diarreia (4)	Tontura (14)		
Dor abdominal (5)	Insônia (15)		
Cefaleia (6)	Distúrbio neuropsiquiátrico (16) (citar)		
Dor de estômago, enjoo, vômito (7)	Decisão do médico, razão não especificada acima (17)		
Hiperbilirrubinemia ou Icterícia (8)	Faltou remédio no estoque (18)		
Lipodistrofia (9)	Outro tipo de toxicidade (citar)		
Lipoatrofia (10)			

Continua na próxima página

