

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Gabriella Jomara da Silva

**SUPRESSÃO VIRAL DO HIV NOS 12 PRIMEIROS MESES DE TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL: análise comparativa de esquemas estruturados com  
dolutegravir ou efavirenz, Minas Gerais 2015-2017**

Belo Horizonte  
2020

Gabriella Jomara da Silva

**SUPRESSÃO VIRAL DO HIV NOS 12 PRIMEIROS MESES DE TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL: análise comparativa de esquemas estruturados com  
dolutegravir ou efavirenz, Minas Gerais 2015-2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientadores:

Prof. Unai Tupinambás

Prof.<sup>a</sup>. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

**Belo Horizonte**

**2020**

S586s Silva, Gabriella Jomara da.  
Supressão viral do HIV nos 12 primeiros meses de terapia antirretroviral [manuscrito]: análise comparativa de esquemas estruturados com dolutegravir ou efavirenz, Minas Gerais 2015-2017. / Gabriella Jomara da Silva. - - Belo Horizonte: 2020.  
84 f.: il.  
Orientadores: Unaí Tupinambás; Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. HIV-1. 2. Antirretrovirais. 3. Efetividade. 4. Carga Viral. 5. Estudos de Coortes. 6. Dissertação Acadêmica I. Tupinambás, Unaí. II. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 503.2

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

REITORA: Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITOR: Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Fábio Alves da Silva Júnior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

DIRETOR: Prof. Dr. Humberto José Alves

VICE-DIRETORA: Prof<sup>a</sup>. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof<sup>a</sup>. Dra. Eli lola Gurgel Andrade

## **CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

COORDENADOR: Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

SUBCOORDENADOR: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

## **MEMBROS DO COLEGIADO**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof<sup>a</sup>. Mariângela Carneiro

Prof<sup>a</sup>. Mariana Costa Duarte

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Grasiele de Sousa Vieira Tavares – Representante Discente



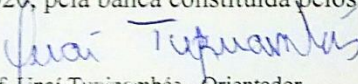
FOLHA DE APROVAÇÃO

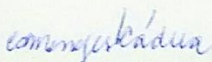
"SUPRESSÃO VIRAL DO HIV NOS 12 PRIMEIROS MESES DE TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL: ANÁLISE COMPARATIVA DE ESQUEMAS  
ESTRUTURADOS COM DOLUTEGRAVIR OU EFAVIRENZ, MINAS GERAIS  
2015-2017"

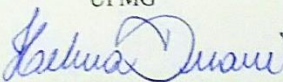
GABRIELLA JOMARA DA SILVA

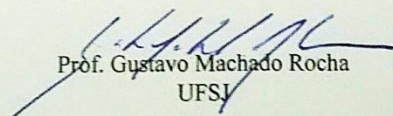
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 14 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Unai Tupinambás - Orientador  
UFMG

  
Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Orientadora  
UFMG

  
Profa. Helena Duani  
UFMG

  
Prof. Gustavo Machado Rocha  
UFSJ

Belo Horizonte, 14 de fevereiro de 2020.

Esse trabalho é dedicado especialmente a Deus, que me deu forças e foco para conseguir chegar até aqui. Também é dedicado a todas às Pessoas Vivendo com HIV, que me ensinam a cada dia sobre a luta para enfrentar o preconceito e às barreiras individuais a adesão ao tratamento.

## **AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS**

À Universidade Federal de Minas Gerais, especialmente pela oportunidade oferecida pelo Programa de Pós Graduação em Infectologia e Medicina Tropical.

Ao meu orientador, Unaí Tupinambás, que foi o primeiro a me apoiar em todas as propostas para projetos de pesquisa e por toda motivação dada a cada reunião.

À minha orientadora Cristiane A. M. de Pádua, por seu carisma, atenção, disponibilidade e a todo conhecimento compartilhado nesta trajetória.

Aos professores que foram fonte para o aprimoramento do meu conhecimento.

Ao meu local de trabalho e minha segunda casa, Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, que foi a base para a inspiração do meu projeto de pesquisa, onde sempre tive apoio de todos os funcionários, ex-funcionários e pacientes.

Ao Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular da UFMG, especialmente à Agdemir W. Aleixo, que foi a base do meu conhecimento prático em genotipagem e carga viral do HIV. Além do apoio e ensinamento de todos os funcionários.

À equipe do CEMED, que me acolheu e me instruiu em todas as apresentações.

Ao Sistema Único de Saúde, que atua em prol ao direito à saúde e que proporcionou toda a fonte de dados para a realização dessa pesquisa.

## **AGRADECIMENTOS PESSOAIS**

Ao meu pai, Antônio Pereira, que sempre me apoiou e me aconselhou em todas as grandes mudanças em minha vida. Além de sempre acreditar na minha capacidade de crescimento pessoal e profissional.

À minha mãe, Maria Lucieni, por todas as orações diárias e por sempre compreender minhas ausências por motivos de estudo.

À minha irmã, Nathália Luana e seu esposo Bruno, que sempre acompanharam e festejaram cada passo dado nesta trajetória.

Aos meus parentes, em especial, meu primo Lalflane, que sempre me foi ouvinte das minhas dificuldades e que sempre se dispôs em me ajudar.

Aos meus amigos, por me apoiarem e por entenderem muitas vezes minha ausência.

Ao estatístico Leonardo Henrique R. Ramos, que me orientou nos primeiros passos para análise no programa estatístico, mesmo não o conhecendo pessoalmente.

À aluna de doutorado Cássia C.P.Mendicino, que contribui para a construção de todo esse projeto e sempre esteve disponível para tirar minhas dúvidas.

Às Pessoas Vivendo com HIV, que me ensinaram a cada dia de trabalho, as dificuldades enfrentadas diante do estigma e preconceito infelizmente ainda existentes.



“Vivendo se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras maiores perguntas”.

Guimarães Rosa

## RESUMO

**Introdução:** Recentes mudanças no guia terapêutico em pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) requer a avaliação da efetividade da terapia antirretroviral (TARV) utilizada na primeira linha de tratamento no cenário do mundo real. **Objetivo:** Avaliar a supressão viral em até 12 meses do início do tratamento com dolutegravir (DTG) vs. efavirenz (EFV), e verificar os fatores associados. **Metodologia:** Coorte histórica de PVHIV,  $\geq 18$  anos, que iniciaram a TARV entre 2015 e 2017 em Minas Gerais. Informações sobre idade, sexo, residência, carga viral (CV), linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) e dispensação da TARV foram extraídas de duas bases de dados do Sistema Único de Saúde. A supressão viral (CV  $< 50$  cópias/mL) foi analisada em intenção de tratar (ITT) comparados com a análise conforme protocolo e com CV  $< 1.000$  cópias/mL. O tempo até o primeiro registro de CV  $< 50$  cópias/mL foi estimado pelo método de *Kaplan-Meier*. Modelo de riscos proporcionais de Cox para determinar os preditores para supressão viral nos seis primeiros meses. Regressão Logística foi utilizada para estimativa do Odds Ratio Ajustado (ORa) em até 12 meses. Considerou-se o nível de significância de 5% e o intervalo de confiança de 95% (IC95%). **Resultados:** Selecionado 2.599 indivíduos, 34% iniciaram tratamento com DTG e 66% com EFV. A maioria era do sexo masculino (77,5%), com mediana de idade 34 anos, exames basais de LT-CD4+ 322 céls/mm<sup>3</sup> e CV 4,7 (log) cópias/mL. As trocas ocorreram em 5% das PVHIV que iniciaram com esquemas estruturados com DTG e 9,2% com EFV ( $p < 0,0001$ ). Em ITT, maior proporção de supressão viral foi observada para DTG comparado ao EFV (76,7% vs. 58,1%), mesmo quando considerado CV  $< 1.000$  cópias/mL ( $p < 0,0001$ ). Esquemas com DTG apresentaram menor tempo para o primeiro registro de CV  $< 50$  cópias/mL em seis meses ( $HR=1,29$ ; IC95% 1,15 – 1,43) e maior chance de supressão viral em 12 meses (ORa=2,44; IC95% 2,01 – 2,95). Outras variáveis associadas ao desfecho foram tempo de início da TARV  $< 120$  dias, LT-CD4+  $\geq 200$  céls/mm<sup>3</sup> e CV basal  $< 100.000$  cópias/mL. Em análise conforme o protocolo foi observado maiores proporções de supressão viral e o mesmo intervalo de tempo até o desfecho em ambos os grupos da TARV. **Conclusão:** Após a introdução do DTG, houve melhorias dos resultados de supressão viral, embora as proporções observadas estejam abaixo da expectativa da terceira meta global.

**Palavras chaves:** HIV-1; Antirretrovirais; Efetividade; Carga Viral.

## ABSTRACT

**Background:** Changes in guidelines for peoples living with HIV (PLHIV) in recent years require an assessment of the first-line antiretroviral therapy (ART) effectiveness in the real-world scenario. **Objective:** to evaluate the viral suppression in the first year of antiretroviral treatment with dolutegravir (DTG) vs. efavirenz (EFV), and verify associated factors. **Methods:** This was a historical cohort study with PLHIV  $\geq 18$  years old, who started ART between 2015 and 2017 in Minas Gerais state (n=2.599). Information about age, gender, residence, viral load (VL), CD4<sup>+</sup> cell count and antiretroviral dispensing were extracted from two Unified Health System databases. Viral suppression (VL <50 copies/mL) was analyzed in intention-to-treat (ITT) compared with per-protocol analysis and with VL <1.000 copies/mL. The time until the first recorded of VL <50 copies/mL was estimated by the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards model (HR) to determine predictors of viral suppression after six months initiating ART. Logistic regressions were used to estimate adjusted odds ratios (aORs) in the first 12 months of treatment. Statistical significance was defined a level of 5% and 95% confidence interval (95%CI). **Results:** Selected 2.599 individuals, 34% starting treatment with DTG and 66% with EFV. There was a predominance of men (77.5%), median age of 34 years old, baseline CD4<sup>+</sup> 322 cell/mm<sup>3</sup> and VL 4.7 (log) copies/mL. The changes in the ART occurred in 5% of PLHIV that began with DTG and 9.2% with EFV-based regimens (p<.0001). In ITT, higher proportion of viral suppression was observed for DTG compared to EFV (76.7% vs. 58.1%), even considering VL <1.000 copies (p<0.0001). DTG-based regime had less time until the first recorded of VL <50 copies/mL after six months initiating ART (HR=1.29; 95%CI 1.15 – 1.43) and higher odds in the first 12 months (aORs=2.44; 95%CI 2.01 – 2.95). ART initiation <120 days, CD4<sup>+</sup> T-cell count  $\geq 200$  cell/ $\mu$ l and baseline VL <100,000 copies/mL also had higher odds of viral suppression. In protocol analysis was observed largest proportion of viral suppression and ART groups had the same time interval until the outcome. **Conclusion:** After the introduction of DTG, the viral suppression results were improved, though observed proportions was lower than the expected according to the third global target.

**Keywords:** HIV-1; Anti-Retroviral Agents; Effectiveness; Viral Load.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Número de óbitos relacionados à Aids no mundo, 1990-2018 e meta para 2020 .....  | 20 |
| Figura 2 - Distribuição de novas infecções pelo HIV por países da América Latina..  | 22 |
| Figura 3 - Cascata de cuidado contínuo em HIV no Brasil e no mundo, 2018 .....  | 25 |
| Figura 4 - Progressos na Meta 90-90-90 entre o período de 2015 a 2018, no Brasil  | 26 |
| Figura 5 - Progressos na Meta 90-90-90 entre o período de 2015 a 2018, no Mundo .....   | 27 |
| Figura 6 - Ciclo replicativo do HIV-1 e ação dos antirretrovirais.....  | 36 |
| Figura 7 – Desenho esquemático do estudo .....  | 46 |
| Figura 8 – Inclusão de participantes no estudo .....  | 49 |
| Figura 9 – Distribuição da TARV por ano.....  | 50 |
| Figura 10 - Intervalo entre o primeiro exame de LT-CD4+ e o início da TARV .....  | 50 |
| Figura 11 – Mediana das contagens de LT-CD4+ e CV basais entre os indivíduos que iniciaram a TARV de primeira linha no período de 2015 a 2017 ..... | 51 |
| Figura 12 - Proporção de supressão viral estratificada por ano de início da TARV ..   | 57 |
| Figura 13 - Supressão viral do HIV-1 em até 12 meses após o início da TARV .....  | 57 |
| Figura 14 - Curva de sobrevida livre de supressão viral para PVHIV.....   | 61 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Indicadores e dados básicos de monitoramento clínico de HIV no Brasil   | 21 |
| Tabela 2 – Cascata de cuidado contínuo do HIV, por ano. Brasil, 2013-2018. ....  | 25 |
| Tabela 3 – Características basais da população de acordo com o status de supressão viral.....  | 53 |
| Tabela 4 - Características da população após um ano a partir do início da terapia antirretroviral .....  | 55 |
| Tabela 5 - Modificações no esquema terapêutico inicial nos indivíduos que não alcançaram a supressão viral.....  | 56 |
| Tabela 6 - Análise univariada e multivariada dos fatores associados a supressão viral nos 12 primeiros meses em indivíduos iniciando a TARV, Minas Gerais, 2015-2017 ..... | 59 |
| Tabela 7 - Análise univariada e multivariada dos preditores para a supressão viral nos seis primeiros meses da TARV .....  | 62 |

## LISTA DE QUADROS

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1 - Antirretrovirais utilizados no Brasil em PVHIV, 2019.....                            | 38 |
| Quadro 2 - Vantagens e desvantagens dos esquemas estruturados com dolutegravir e efavirenz..... | 41 |
| Quadro 3 - Descrição das variáveis utilizadas no estudo .....                                   | 45 |

## LISTA DE SIGLAS

|        |   |
|--------|---|
| 3TC    | Lamivudina  |
| ABC    | Abacavir  |
| aids   | Síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )        |
| ARV    | Antirretrovirais  |
| ATV/r  | Atazanavir com reforço de ritonavir   |
| AZT    | Zidovudina  |
| CV     | Carga Viral   |
| DCCI   | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis                  |
| DDAHV  | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais  |
| DFC    | Dose fixa combinada   |
| DHHS   | Departamento de Saúde e Serviços Humanos (do inglês, <i>Department of Health and Human Services</i> ) |
| DNA    | Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i> )                                  |
| DRV/r  | Darunavir com reforço de ritonavir  |
| DTG    | Dolutegravir  |
| DTG+TL | Dolutegravir mais tenofovir associado a lamivudina  |
| EFV    | Efavirenz   |
| FDA    | do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>  |
| HIV    | Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )                    |
| HR     | do inglês, <i>Hazard Ratio</i>  |
| IC     | Intervalo de Confiança  |
| IF     | Inibidor de fusão   |
| IN     | Integrase   |
| INI    | Inibidor da Integrase   |
| IP     | Inibidores da protease  |
| IPR    | do inglês, <i>incidence:prevalence ratio</i>  |
| ISTs   | Infecções sexualmente transmissíveis  |
| ITRN   | Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos   |

|         |   |
|---------|---|
| ITRNN   | Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos             |
| LT-CD4+ | Linfócitos T CD4+   |
| NVP     | Nevirapina  |
| OMS     | Organização Mundial da Saúde  |
| PCDT    | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas                                   |
| PEP     | Profilaxia pós-exposição  |
| PR      | Protease  |
| PrEP    | Profilaxia pré-exposição  |
| PVHIV   | Pessoas Vivendo com HIV   |
| RAL     | Raltegravir   |
| RNA     | Ácido ribonucleico (do inglês, <i>ribonucleic acid</i> )                      |
| SICLOM  | Sistema de Controle Logístico de Medicamentos                                 |
| SINAN   | Sistema de Informação de Agravos e Notificação                                |
| SISCEL  | Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV |
| SUS     | Sistema Único de Saúde  |
| TARV    | Terapia antirretroviral   |
| TDF     | Tenofovir   |
| TLE     | Tenofovir, lamivudina e efavirenz   |
| TR      | Transcriptase reversa   |
| UDM     | Unidade dispensadora de medicamentos  |
| UNAIDS  | Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids                            |



## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1 - CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....  | 17 |
| 2 - INTRODUÇÃO .....   | 18 |
| 3 - REFERENCIAL TEÓRICO.....   | 20 |
| 3.1 Epidemiologia do HIV .....   | 20 |
| 3.2 Cascata de cuidado contínuo em HIV.....  | 23 |
| 3.2.1 Meta 90-90-90.....   | 26 |
| 3.2.2 Desafios para o alcance da meta.....   | 28 |
| 3.3 HIV no Brasil.....   | 31 |
| 3.3.1 Histórico do HIV e do tratamento antirretroviral .....                       | 31 |
| 3.3.2 Avanços de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas ..... | 32 |
| 3.4 HIV e os antirretrovirais .....  | 34 |
| 3.4.1 Estrutura e ciclo replicativo do HIV.....                                    | 34 |
| 3.4.2 Ação dos antirretrovirais.....   | 36 |
| 3.4.3 Efavirenz versus dolutegravir .....  | 38 |
| 4- JUSTIFICATIVA .....   | 41 |
| 5 - OBJETIVOS .....  | 42 |
| 5.1 Objetivo geral.....  | 42 |
| 5.2 Objetivos específicos .....  | 42 |
| 6 – METODOLOGIA.....   | 43 |
| 6.1 População e delineamento do estudo.....  | 43 |
| 6.2 Evento e variáveis explicativas .....  | 44 |
| 6.3 Coleta de dados.....   | 46 |
| 6.4 Análise estatística.....   | 47 |
| 7 - RESULTADOS.....  | 48 |
| 7.1 Inclusão de participantes .....  | 48 |

|  |    |
|--|----|
| 7.2 Características basais da população em estudo .....                                  | 49 |
| 7.2.1 Avaliação anual do esquema terapêutico e dos exames laboratoriais basais .....     | 49 |
| 7.2.2 Características basais gerais e de acordo com o evento .....                       | 51 |
| 7.3 Características da população após o início do tratamento .....                       | 54 |
| 7.3.1 Características dos indivíduos do estudo de acordo com o esquema terapêutico ..... | 54 |
| 7.3.2 Troca de TARV.....   | 55 |
| 7.3.3 Comparação da supressão viral.....   | 56 |
| 7.4 Variáveis associados a supressão viral .....   | 58 |
| 7.4.1 Fatores associados a supressão nos 12 primeiros meses após o início da TARV.....   | 58 |
| 7.4.2 Tempo até a supressão viral (curvas de sobrevida).....                             | 60 |
| 7.4.3 Preditores para o alcance mais rápido da supressão viral .....                     | 60 |
| 8 - DISCUSSÃO .....  | 63 |
| 9 – CONCLUSÃO.....   | 69 |
| Referências .....  | 70 |
| Anexo I .....  | 80 |
| Anexo II .....   | 81 |
| Anexo III .....  | 82 |
| Anexo IV.....  | 83 |

## **1 - CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

Esta dissertação se insere na linha de pesquisa “Infecções virais: HIV/AIDS” do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG e teve como objetivo principal comparar a supressão entre os esquemas estruturados com dolutegravir e efavirenz associados ao tenofovir e lamivudina (DTG+TL e TLE, respectivamente), nos 12 primeiros meses de terapia antirretroviral. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 19 de janeiro de 2017 (Parecer CAAE 62710316.8.0000.5149).

A importância deste estudo está na necessidade de monitorar a supressão viral na prática clínica, avaliando a efetividade dos esquemas de primeira linha de tratamento, em face das mudanças nas diretrizes terapêuticas ocorridas no Brasil nos últimos anos e da meta global 90-90-90. Os resultados deste estudo poderão nortear a tomada de decisões clínicas e o planejamento de políticas públicas.

Resultados preliminares desse trabalho foram apresentados no 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical / XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia Chagasleish 2019, em Belo Horizonte na modalidade e-pôster e no XXI Congresso Brasileiro de Infectologia 2019, em Belém na modalidade apresentação oral.

## 2 - INTRODUÇÃO

Os avanços no advento e acesso da terapia antirretroviral (TARV) possibilitaram a supressão viral sustentada da carga viral (CV) do vírus da imunodeficiência humana (HIV) a níveis indetectáveis, aumentando a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (LOHSE, 2016). A supressão viral é uma meta a nível global, que além de promover benefícios na saúde das PVHIV, visa o controle da infecção e transmissão do vírus, para erradicação da epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), com base na meta 90-90-90. Essa meta prevê que no ano de 2020, 90% das PVHIV sejam diagnosticadas, 90% dos indivíduos diagnosticados estejam em uso da TARV, 90% dos indivíduos em uso da TARV com a CV indetectável, sendo estabelecida pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (Unaids). Considerando todas as PVHIV, a estimativa esperada é que 73% dessas alcancem a supressão viral (UNAIDS, 2015; BRASIL, 2019c).

Em 2018, a estimativa era de aproximadamente 866 mil PVHIV no Brasil. Considerando todos esses indivíduos, 85% foram diagnosticadas, 66% estavam em uso de antirretroviral (ARV) e 62% conseguiram atingir a supressão viral - CV <1.000 cópias/mL. Quando avaliado a supressão viral nas PVHIV que estavam em uso de TARV, o Brasil foi o único país da América Latina a conseguir atingir a proporção de 90% de CV <1.000 cópias/mL, sendo alcançada desde 2015 (UNAIDS, 2019). Em 2017, Minas Gerais possuía a maior proporção de PVHIV em supressão viral (74%) dentre os estados da região sudeste (BRASIL, 2018c). Entretanto, considerando os dados publicados em 2019, o Brasil ainda precisava progredir para o alcance da meta em 2020, principalmente no aumento de número de indivíduos diagnosticados e que não estavam em uso de TARV (UNAIDS, 2019).

Em 2015 foi incorporado o “3 em 1”, tenofovir + lamivudina + efavirenz (TLE) como esquema de primeira linha, constituído por três componentes em um único comprimido (BRASIL, 2015). Estudos mostram a importância da dose fixa combinada (DFC) para o processo de adesão e consequente, supressão viral, quando comparado a regimes com múltiplos comprimidos (COSTA *et al.*, 2018; TANIGUCHI *et al.*, 2013). A utilização de esquemas ARV estruturados com ITRNN (inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos), especificamente com o efavirenz (EFV), foi utilizado como esquema preferencial por muitos anos, o que consequentemente proporcionou altos índices de resistência transmitida e adquirida por possuir menor

barreira genética (COELHO *et al.*, 2018; DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017; FERREIRA *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2013). Além disso, os efeitos adversos mais comuns nos esquemas estruturados com EFZ, estão associados as alterações no sistema nervoso central, podendo levar a maior ocorrência de modificações ou descontinuações do tratamento (BANDEIRA *et al.*; CAVALCANTE *et al.*; 2017). Diante deste contexto, em 2017, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da Infecção pelo HIV em adultos, modificou a recomendação do esquema ARV inicial e o dolutegravir (DTG), inibidor da integrase (INI), passou a ser o esquema preferencial, substituindo o EFV (BRASIL, 2018a), embora o Brasil não estivesse dentre os países com altos níveis de resistência a genotipagem de pré-tratamento (WHO, 2017).

A escolha adequada da TARV com base nas características individuais permite o alcance da supressão viral a curto prazo (JACOBSON; OGBUAGU, 2018). Estima-se que os regimes terapêuticos atuais levam a supressão viral nos seis primeiros meses após o início da TARV (ALI; YIRTAW, 2019; JACOBSON; OGBUAGU, 2018; SNIPPENBURG *et al.*, 2017). Porém, há muitos desafios para alcançar o nível indetectável de CV, quando na presença de comorbidades, ocorrência de resistência viral, falta de adesão, efeitos adversos e toxicidade aos ARV. Fatores sociodemográficos como sexo feminino, maior nível de escolaridade e indivíduos mais velhos, também vêm sendo descritos na literatura como variáveis associadas a melhor resposta virológica (CARDOSO *et al.*, 2014; JOSEPH DAVEY *et al.*, 2012; TANUMA *et al.*, AGABA *et al.*, 2017; LOUIS *et al.*, 2018). Além disso, indivíduos com maiores contagens de Linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) no início do tratamento apresentam menor risco de falência virológica (RUSINE *et al.*, 2013; LOUIS *et al.*, 2018).

É importante avaliar na prática clínica a efetividade dos esquemas utilizados na primeira linha de tratamento, diante da meta proposta pela Unids e das mudanças que ocorreram nos PCDTs em adultos vivendo com HIV no Brasil nos últimos anos. Este estudo também pretende avaliar os fatores que podem influenciar no alcance da supressão viral em PVHIV. Essas análises, a nível regional e de grande coorte, disponibilizará dados mais precisos sobre a supressão em Minas Gerais, visto as heterogeneidades populacionais existentes no Brasil.

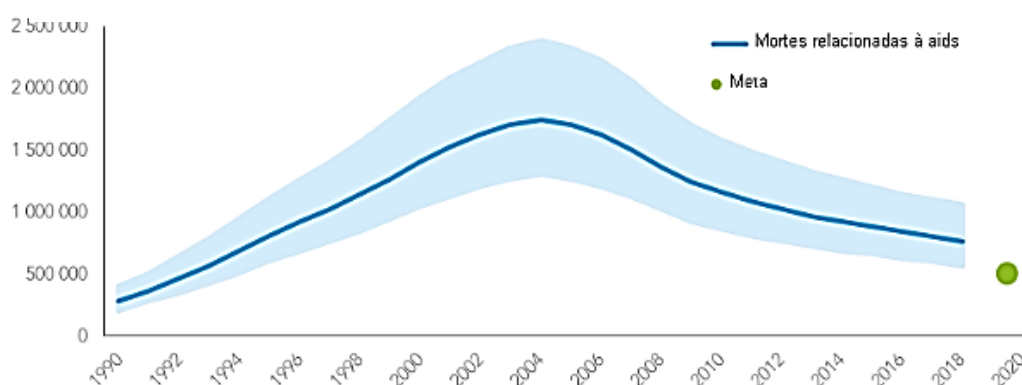
### 3 - REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Epidemiologia do HIV

Em 2018, haviam aproximadamente 37,9 milhões [32,7 - 44,0 milhões] de PVHIV, sendo a maioria (54,4%) pertencente a região sul e oriental da África e 5% à América Latina. O número anual de óbitos relacionados à Aids, aumentou gradativamente entre 1990 a 2004, chegando à 1,7 milhões em 2004. Após esse período, observa-se um declínio desse indicador, principalmente a partir de 2010, sendo que a estimativa era de aproximadamente 770.000 óbitos [570.000 – 1.1 milhão] em 2018, onde almeja-se a redução para 500.000 óbitos no ano de 2020 (**Figura 1**) (UNAIDS, 2019).

No Brasil, desde o início da epidemia de aids (no ano de 1980) até final de 2017, ocorreram 327.655 óbitos relacionados ao HIV, com maior proporção na região sudeste (58,9%) (BRASIL, 2018b). Dentre as principais causas de óbitos em PVHIV, estão a ocorrência de infecções oportunistas, com destaque para a tuberculose, associados principalmente a falta de uso dos ARV (ALVES *et al.*, 2017). Além disso, um diagnóstico tardio pode ser um preditor para o aumento do risco de morte (CROXFORD *et al.*, 2017)

**Figura 1 - Número de óbitos relacionados à Aids no mundo, 1990-2018 e meta para 2020**



Fonte: Unaid/2019.

As infecções recentes, foram estimadas globalmente em aproximadamente 1,7 milhões [1,4 – 2,3 milhões]. A cada dia, estima-se que aproximadamente 5.000 indivíduos são infectados, visto que cerca de 61% estão na África Subsariana

(UNAIDS, 2019). No Brasil, a região sudeste possui maior número de novas infecções pelo HIV, representando 47% dos 247.795 novos infectados no Brasil, entre o período de 2007 a junho de 2018, conforme dados notificados no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN). Entre o ano 2000 e junho de 2018, observou-se que 29,2% dos novos casos não foram notificados no SINAN (BRASIL, 2018b), revelando a importância de novas estratégias para identificar essas subnotificações através do pareamento com outros Sistemas de Informações nacionais (DOMINGUES, SARACENI & LEAL, 2018).

Conforme dados do Ministério da Saúde sobre indicadores e dados básicos de monitoramento clínico de HIV no Brasil, houve uma diminuição do número de PVHIV que iniciaram a TARV entre 2015 a 2018. Em 2015, havia 452.905 em uso de TARV, considerando os 100 últimos dias do ano, sendo que 74.580 indivíduos são referentes a início de tratamento. Já em 2018, havia 593.176 PVHIV em TARV, com uma queda de 7,34% de novos inícios de TARV quando comparado a 2015. A proporção de supressão viral (CV <50 cópias/mL) nestes indivíduos em tratamento era de 81,5% em 2015 e de 87,1% em 2018. Também neste intervalo, houve uma redução de mais da metade do tempo mediano (em dias) entre o primeiro exame de LT-CD4+ solicitado e o início da TARV, 78 dias em 2015 e 33 dias em 2018 (BRASIL, 2018d). Aproximadamente 35% dos pacientes em uso de TARV não possuíam exame de CV, provavelmente devido parte desses pacientes realizarem o acompanhamento laboratorial na rede suplementar, podendo esse fato influenciar na real estimativa da proporção de supressão viral (**Tabela 1**).

**Tabela 1 – Indicadores e dados básicos de monitoramento clínico de HIV no Brasil**

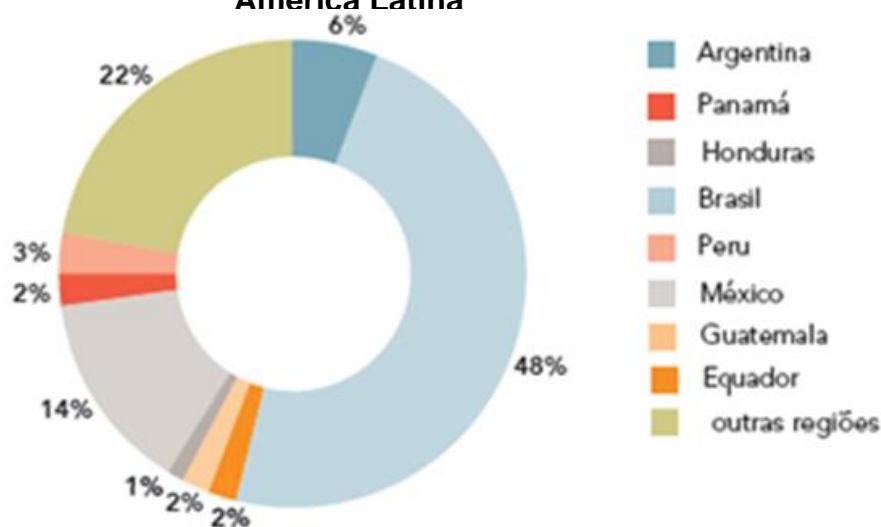
| Variáveis  | 2015    | 2016    | 2017    | 2018    |
|--|---------|---------|---------|---------|
| Tempo mediano, em dias, entre o primeiro CD4 solicitado e o início da TARV | 78      | 46      | 40      | 33      |
| Número de PVH que iniciaram TARV   | 74.580  | 68.835  | 70.685  | 69.106  |
| Número de PVH em TARV  | 452.905 | 495.665 | 548.165 | 593.176 |
| Número total de indivíduos em TARV que realizaram um exame de carga viral  | 290.844 | 331.124 | 353.263 | 396.054 |
| Supressão Viral  | 237.129 | 275.650 | 296.685 | 345.016 |

Fonte: MS/SVS/DCCI/2018. Imagem adaptada.

Observa-se ainda no Brasil, que nos últimos 10 anos houve aumento do número (frequência absoluta) de PVHIV  $\geq 18$  anos, que iniciam a TARV tardiamente - LT-CD4+  $< 200$  céls/mm<sup>3</sup>, com predomínio do sexo masculino (Brasil, 2018d). Entretanto, considerando sua distribuição (frequência relativa) geral, houve uma diminuição ao longo do tempo desse início tardio, principalmente após as recomendações de iniciar a TARV independente da contagem de LT-CD4+ (34% em 2009; 29% em 2014; 27% em 2018) (BRASIL, 2019c). Um estudo realizado entre 2003 a 2010 no Brasil, avaliando indivíduos adultos iniciando a TARV, observou que mais da metade dos pacientes (53,4%) possuíam LT-CD4+ basal  $\leq 200$  céls/mm<sup>3</sup> (GRANGEIRO *et al.*, 2014). Outro estudo recentemente publicado, avaliando também indivíduos iniciando a TARV no Brasil, entre janeiro 2014 a junho 2017, observou proporções menores, 20,6% possuíam LT-CD4+ basal  $< 200$  céls/mm<sup>3</sup> (MEIRELES *et al.*, 2019).

Considerando a América Latina, nos últimos 20 anos houve uma cobertura exemplar da TARV, destacando o Brasil. No entanto, ainda é crescente a incidência do HIV em populações chaves, especificamente, em jovens. Em 2017, a estimativa era que aproximadamente 77% das novas infecções ocorriam em populações chaves (mulheres profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis e em populações trans) e em seus respectivos parceiros, com uma estimativa global de 47% (UNAIDS, 2018a).

**Figura 2 - Distribuição de novas infecções pelo HIV por países da América Latina**



Fonte: UNAIDS/2017.



Em 2016, o Brasil teve um aumento considerável do número de infecções em crianças, sendo responsável por quase metade das novas infecções na América Latina (**Figura 2**) (UNAIDS, 2017). Já o período de 2010 a 2018, o Brasil foi responsável por 21% dos novos casos, mas ainda com maior incidência comparada aos outros países (UNAIDS, 2019).

### **3.2 Cascata de cuidado contínuo em HIV**

Em 2014, o UNAIDS estabelece a meta 90-90-90 e propõe que até no ano de 2020, 90% de todas as PVHIV saberão que têm o vírus, dessas, 90% estarão em uso da TARV, e entre as pessoas tratadas, 90% terão supressão viral, garantindo uma proporção de supressão viral de aproximadamente 73% das PVHIV, sendo um passo crucial para a erradicação da epidemia de aids (BRASIL, 2018a; UNAIDS, 2015). Para alcançar essa meta, a utilização de uma modelagem matemática, conhecida como cascata de cuidado contínuo, foi implementada mundialmente para o monitoramento e gerenciamento dos processos que levam ao sucesso da TARV em PVHIV (BRASIL, 2017). A cascata constitui em seis pilares, permitindo quantificar as PVHIV inseridas na prestação de serviços do cuidado contínuo, com estimativas de perda em cada etapa. É representada por um gráfico de barras que se inicia pela infecção, posteriormente o diagnóstico, a vinculação a um serviço de saúde, a retenção a um serviço ambulatorial contínuo e adequado, a adesão a TARV e por fim, a supressão viral. Através da cascata é possível identificar as lacunas que dificultam a ocorrência deste processo e conseqüentemente melhorá-las (BRASIL, 2018c, 2017; MIRANDA et al., 2018).

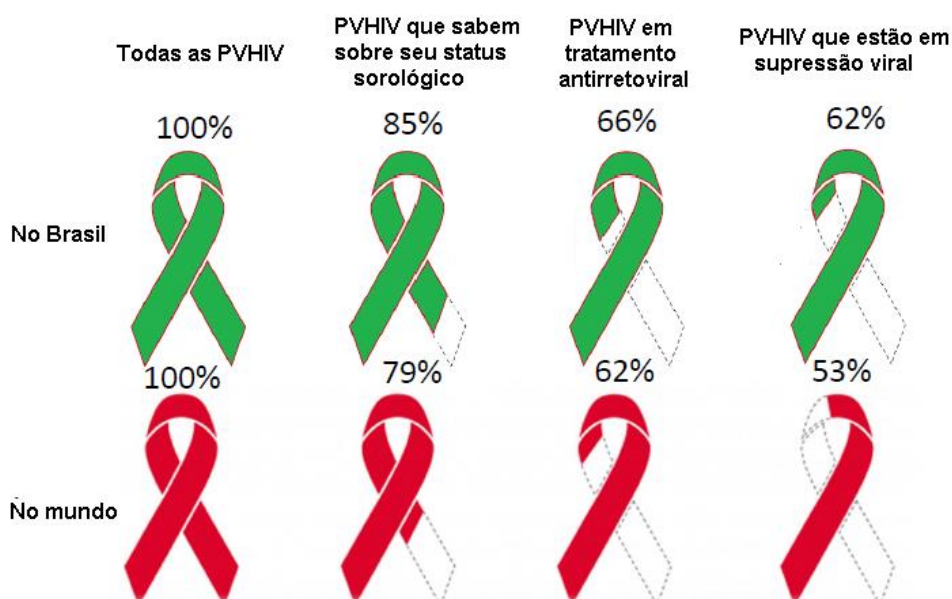
Uma das ferramentas utilizadas para o monitoramento desta meta é o exame de CV, essencial na detecção da falha virológica, sendo uma medida importante de efetividade terapêutica (JACOBSON; OGBUAGU, 2018; LOUIS *et al.*, 2018). O alcance da meta prevê que em 2030, poderá ter uma redução de 90% das novas infecções e de 80% a 90% da mortalidade relacionada com a Aids (UNAIDS, 2015). Sendo o desfecho, a supressão viral, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como CV abaixo do limiar de detecção conforme o ensaio utilizado (WHO, 2016). O parâmetro utilizado internacionalmente pela OMS para o monitoramento da supressão viral é de CV <1.000 cópias/mL, considerado esse limite devido o menor

risco de transmissão, progressão da doença e falha terapêutica (WHO, 2016; 2019a; 2019b). Entretanto, no Brasil, o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) também monitora CV <50 cópias/mL, visto que, o mais desejável clinicamente é alcançar a CV a níveis indetectáveis (BRASIL, 2017), sendo este parâmetro frequentemente utilizado na pesquisa clínica (CESCON *et al.*, 2011; JACOBSON; OGBUAGU, 2018; PÉREZ-ELÍAS *et al.*, 2009; SAUDERS *et al.*, 2016). O guia nacional recomenda que o exame de CV seja realizado: a cada 6 meses nos indivíduos em seguimento terapêutico; após 8 semanas do início ou modificação da TARV; após 4 semanas da primeira CV detectável (BRASIL 2013; 2018a).

As Diretrizes do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (*Department of Health and Human Services - DHHS*) considera a supressão ótima a persistência da carga viral a níveis indetectáveis conforme ensaio utilizado, sendo a falha virológica a CV >200 cópias/mL a fim de eliminar os “blips” ou a variabilidade de ensaios utilizados (DHHS, 2017). Os “blips” são aumentos da CV transitórios que podem estar associados a altos níveis de CV basal, baixa contagem de LT-CD4+ basal e maior probabilidade de falha virológica, dentre outros fatores não claramente definidos na literatura (FARMER *et al.*, 2016; SÖRSTEDT *et al.*, 2016).

Conforme dados da OMS, em 2018, a cascata global estava em 79-62-53 e na América Latina era de 80-62-55 (UNAIDS, 2019). O alcance desse propósito, além de envolver mudanças governamentais, também depende do comprometimento social (BRASIL, 2018a). Estima-se que no final do ano de 2017, a cascata no Brasil era de 84-63-58. Dentre os estados da região sudeste, Minas Gerais possuía a maior proporção de PVHIV em supressão viral (74%) – CV <1.000 cópias/mL (BRASIL, 2018c). Já em 2018, tivemos um pequeno avanço quando comparado ao ano anterior, onde a cascata sobe para 85-66-62, principalmente em relação a supressão viral (aumento de 4%). Comparadas com a taxa global, as proporções no Brasil estão superiores, com uma diferença percentual de 6%, 4% e 9%, respectivamente referente ao diagnóstico, tratamento e supressão viral (**Figura 3**). Entretanto, no Brasil para atingir seu objetivo ainda faltam aproximadamente: 43.200 portadores do HIV conhecer seu status sorológico, 135.000 aderir ao tratamento e 102.000 alcançar a supressão viral (UNAIDS, 2019).

**Figura 3 - Cascata de cuidado contínuo em HIV no Brasil e no mundo, 2018**



Fonte: UNAIDS/2019; Imagem adaptada.

Avaliando a cascata de cuidado contínuo no Brasil nos últimos cinco anos, o ano de 2015 apresentou melhores variações percentuais quando comparado aos outros anos, talvez pela utilização do primeiro medicamento DFC como esquema preferencial. Houve um aumento no percentual de indivíduos diagnosticados de 13%, de 19% das PVHIV que estavam em uso de TARV e de 22% referente a supressão viral entre o período de 2013 a 2018 (**Tabela 2**). As respectivas médias de aumento neste período analisado foram de 2,6%, 3,8% e 4,4% por ano. Se essa média de aumento for mantida, em aproximadamente dois a três anos a terceira meta poderá ser alcançada considerando todas as PVHIV.

**Tabela 2 – Cascata de cuidado contínuo do HIV, por ano. Brasil, 2013-2018.**

| Ano  | Diagnosticadas |            | Em uso de TARV |            | Supressão viral* |            |
|------|----------------|------------|----------------|------------|------------------|------------|
|      | Proporção      | Variação** | Proporção      | Variação** | Proporção        | Variação** |
| 2013 | 72             | -          | 47             | -          | 40               | -          |
| 2014 | 75             | 3+         | 52             | 5+         | 45               | 5+         |
| 2015 | 80             | 5+         | 57             | 5+         | 51               | 6+         |
| 2016 | 83             | 3+         | 60             | 3+         | 54               | 3+         |
| 2017 | 84             | 1+         | 63             | 3+         | 58               | 4+         |
| 2018 | 85             | 1+         | 66             | 3+         | 62               | 4+         |

(\*) CV inferior a 1000 cópias/mL (\*\*) Variação calculada comparando o ano anterior

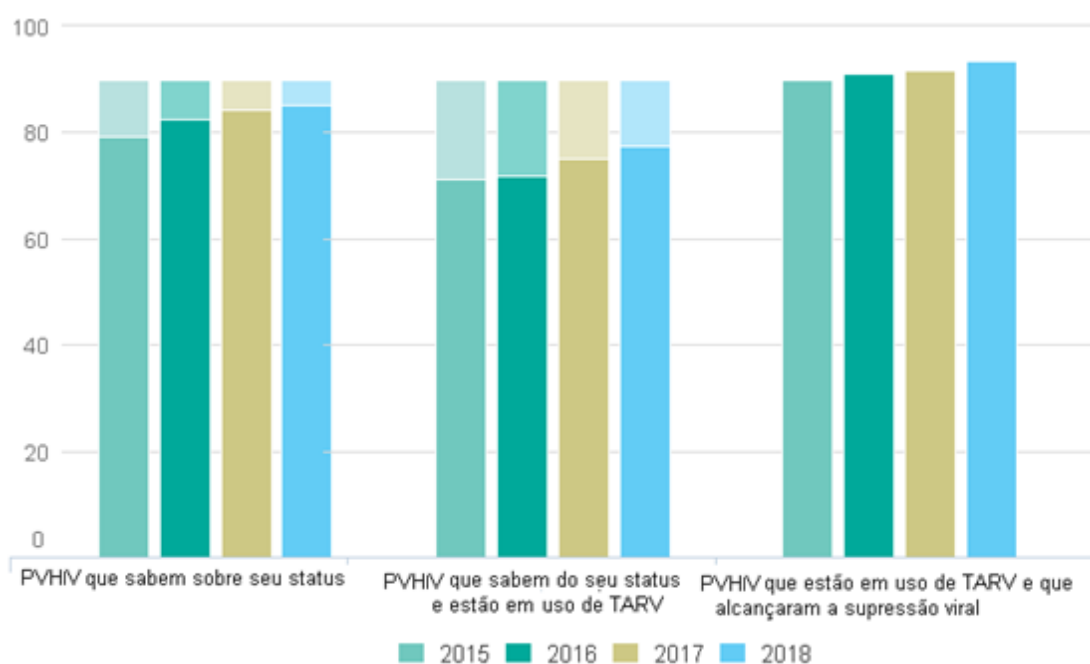
Fonte: Adaptado, informações retiradas de: (BRASIL, 2018c; UNAIDS, 2019).

### 3.2.1 Meta 90-90-90

Dentre os fatores alvos de avaliação para o alcance da meta, destaca-se o tempo para o alcance da supressão viral (JACOBSON; OGBUAGU, 2018). Estudos mostraram que regimes terapêuticos atuais atingiram a supressão viral em aproximadamente dois a seis meses (ALI; YIRTAW, 2019; JACOBSON; OGBUAGU, 2018; SNIPPENBURG *et al.*, 2017). Entretanto, ainda não é bem definido o tempo para o alcance da supressão viral na prática clínica atual, quando se comparam as diferentes classes de ARV utilizadas (JACOBSON; OGBUAGU, 2018).

No que diz respeito à meta 90-90-90 no Brasil, a terceira meta 90 foi alcançada desde 2015, ou seja, 90% ou mais das PVHIV em TARV estavam em supressão viral considerando CV <1.000 cópias/mL. Em 2018, 85% das PVHIV que sabiam sobre seu status sorológico, 77% dessas pessoas estavam em TARV e 94% das PVHIV em tratamento estavam em supressão viral. Houve um aumento gradativo do número de indivíduos diagnosticados entre 2015 e 2018. Já em relação aos indivíduos que sabem sobre seu status e estão em uso de TARV, pequenos avanços podem ser observados a partir de 2017, sendo essa segunda meta a mais distante do limiar desejado (**Figura 4**).

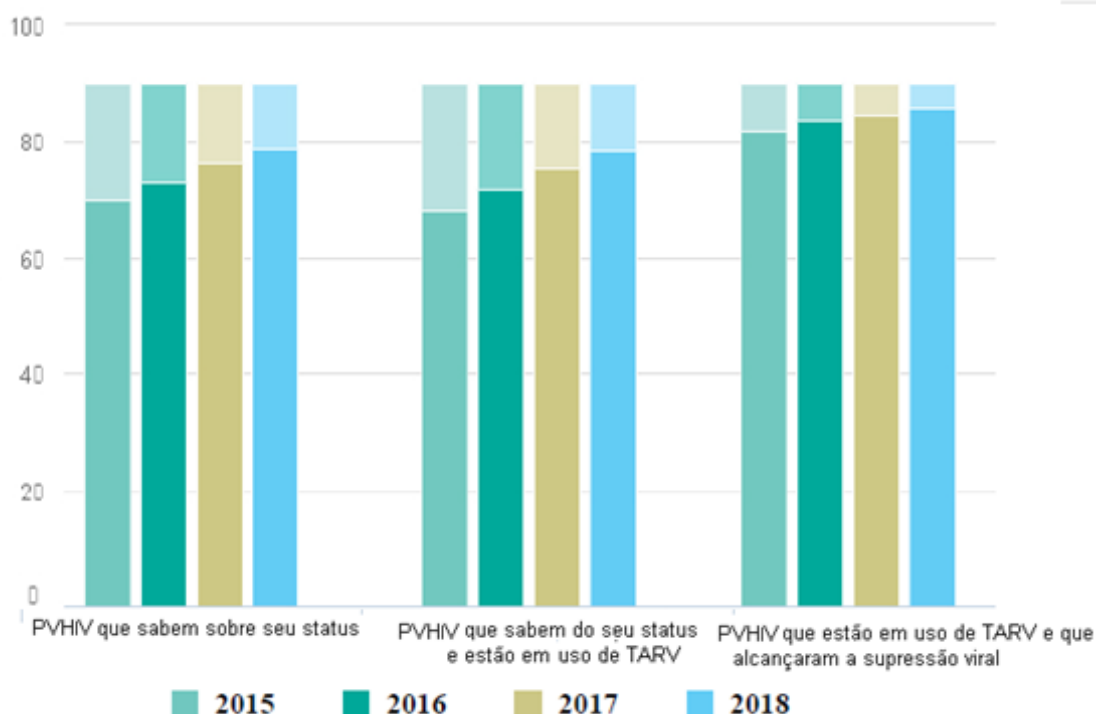
**Figura 4 - Progressos na Meta 90-90-90 entre o período de 2015 a 2018, no Brasil**



Fonte: UNAIDS <<https://aidsinfo.unaids.org/>>. Acesso em 17 de outubro de 2019.

Na América Latina, nenhum país conseguiu atingir as três metas no ano de 2018. Entretanto, o Brasil se destacou devido ter conseguido alcançar a terceira meta. Além de que, o Uruguai conseguiu atingir uma proporção de 95% no diagnóstico e na supressão viral em relação ao sexo feminino (UNAIDS, 2019). A **Figura 5** mostra a meta global, entre o período de 2015 a 2018, indicando avanços progressivos, mas ainda não suficientes, se avaliarmos a manutenção desses progressos até o ano de 2020.

**Figura 5 - Progressos na Meta 90-90-90 entre o período de 2015 a 2018, no Mundo**



Fonte: UNAIDS <<https://aidsinfo.unaids.org/>>. Acesso em 17 de outubro de 2019.

No Brasil, estima-se que as mulheres tendem a apresentar relativamente uma maior proporção em relação ao diagnóstico quando comparado ao sexo masculino, porém pior adesão ao tratamento e menor supressão viral. Houve um aumento de diagnóstico entre 2012 a 2017 no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino. A terceira meta foi alcançada desde 2015 pelo sexo masculino e só em 2017 pelo sexo feminino (BRASIL, 2018c).

A faixa etária de PVHIV com 50 anos ou mais, apresentam melhores indicadores comparados às outras faixas etárias que decrescem progressivamente

(BRASIL, 2018c). Cruz *et al.* (2014) avaliaram a supressão em cinco centros brasileiros, localizados em uma das cinco macrorregiões do Brasil e observou uma baixa proporção de supressão (CV <50 cópias/mL) em crianças e adolescentes, 57% e 49%, respectivamente.

Resultados positivos em relação ao alcance da meta têm sido observados em países com infraestrutura em saúde adequada e acessível (HO *et al.*, 2019; LOUIS *et al.*, 2018). Em 2016, somente a Dinamarca havia alcançado as três metas, visto que mais de 70% das PVHIV estavam em supressão viral (UNAIDS, 2017). Em 2018, a Europa ocidental e central alcançou a proporção almejada, de 73% de todas as PVHIV em supressão viral, entretanto, sem distribuição uniforme em relação à meta 90-90-90. Alguns países que conseguiram atingir as três metas foram da África do sul e leste (Botsuana, Ewastini e Namíbia) e da Europa Ocidental e Central e América do Norte (Dinamarca e Holanda) (UNAIDS, 2019; UNAIDS, 2015). Alguns países, como a Botsuana e a Austrália, que possuem diferenças quanto ao perfil epidêmico, sendo respectivamente, generalizada e concentrada, mesmo quando estavam próximos de atingirem a meta, mantinham alta incidência de novas infecções. Isso revela que o alcance da meta não mantém o controle da epidemia sem que haja estratégias para prevenção primária do HIV, como por exemplo, uso de preservativo, auto teste e profilaxia pré-exposição (PrEP) (MARUKUTIRA *et al.*, 2018).

Algumas métricas epidemiológicas, vêm sendo utilizadas para avaliar os progressos rumo a erradicação da epidemia de aids. Dentre elas, a razão de incidência-prevalência global (do inglês IPR - *incidence:prevalence ratio*). A IPR é definida como o número de novas infecções (casos incidentes) que ocorrem por ano em uma população dividido pelo número de PVHIV (casos prevalentes) nessa mesma população, visto que quando mantido abaixo de um determinado limite por longos períodos, a epidemia poderá ser eventualmente eliminada (GHYS *et al.*, 2018). Espera-se atingir e manter um limiar abaixo de 3%; entretanto, somente alguns países de alta renda, com alta cobertura de tratamento e prevenção conseguiram alcançar níveis próximos do almejado em 2018 (3,1%). A IPR global vem diminuindo desde o ano 2000 (11,2%), estando em 4,6% no ano de 2018, estando o Brasil acima da taxa global 6% [5,0% – 9,99%] (UNAIDS, 2019).

### 3.2.2 Desafios para o alcance da meta

### 3.2.2.1 Diagnóstico e Resistência

São claras as vantagens da TARV quando iniciada precocemente, para melhor prognóstico. Além de que, um diagnóstico tardio pode resultar em maior comprometimento imunológico, diminuindo as possibilidades de atingir a supressão viral quando comparado aos indivíduos com maiores contagens de LT-CD4+ (LOUIS *et al.*, 2018; MEIRELES *et al.*, 2019; MEKURIA *et al.*, 2016). Principalmente devido à presença de doenças oportunistas, o que gera maiores custos para a saúde pública (BRANSON *et al.*, 2006). Já foi descrito que, níveis indetectáveis de CV reduz transmissão do HIV por via sexual: Indetectável = Intransmissível (PALMER *et al.*, 2018; UNAIDS, 2018b). Dentre as dificuldade para um diagnóstico precoce estão, sintomas inespecíficos durante a fase aguda, mas com altos níveis plasmáticos de CV e risco de transmissibilidade (PALMISANO & VELLA, 2011). A transmissibilidade do HIV tem demonstrado ser relativamente maior em pessoas não testadas e quando na presença de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) (MARKS *et al.*, 2005). Infelizmente, a testagem para o HIV ainda envolve preconceito, estigma e discriminação (HO *et al.*, 2019; UNAIDS, 2015).

Outro obstáculo para o sucesso terapêutico são as mutações associadas à resistência. A resistência pode ser transmitida (presente mesmo antes do uso da medicação pelo indivíduo infectado), adquirida (emerge em decorrência da pressão de seleção exercida pela TARV) ou de pré-tratamento (inclui os indivíduos virgens de tratamento ou que já tiveram alguma exposição prévia ou reiniciaram a primeira linha de tratamento) (WHO, 2017). De acordo com dados anteriores de Minas Gerais sobre resistência adquirida, ao longo de onze anos observou-se um aumento da prevalência de resistência aos inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN), especialmente aos ITRNN (DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017). Já a prevalência de resistência transmitida as drogas na região sudeste foi avaliada recentemente em 11,2%, considerada como moderada pela OMS (ARRUDA *et al.*, 2018; WHO, 2012). Em 2017, a OMS alertou a necessidade de adoção de novas diretrizes em relação à TARV utilizada como primeira linha, visto que seis dos onze países analisados apresentaram dados de fármacos resistentes ao pré-tratamento do HIV, com altos níveis de resistência aos ITRNN (EFV e nevirapina - NVP), maior ou igual a 10%, sendo eles: Nicarágua, Uganda, Namíbia, Guatemala, Argentina e

Zimbábue (WHO, 2017). Em 2019, mais seis países excederam esse limite recomendado (Honduras, Cuba, África do Sul, Papua-Nova Guiné, Essuatíni e Nepal) (WHO, 2019b).

### 3.2.2.2 Adesão ao tratamento e fatores sociodemográficos

A supressão não está somente relacionada ao esquema de TARV utilizado, mas depende também da adesão do paciente ao tratamento. Ainda são escassos os estudos para o monitoramento da assistência e do tratamento do HIV na vida real, notadamente em países onde o acesso a TARV é universal (BRASIL, 2010, 2018a; ZUO *et al.*, 2016). O processo de adesão se inicia desde o acolhimento e abordagem dos profissionais de saúde quando no diagnóstico do paciente, além do amparo diante da presença de efeitos adversos. Também implica em mudanças na rotina diária do indivíduo, tornando-se um grande obstáculo quando o diagnóstico não é compartilhado com familiares ou amigos (COUTINHO; O'DWYER; FROSSARD, 2018). Já em indivíduos assintomáticos, existe uma maior dificuldade de aceitação e adesão dos pacientes ao tratamento (BRANSON *et al.*, 2006).

A não adesão pode ocasionar falência terapêutica e facilita a emergência de cepas do HIV resistentes aos medicamentos em uso (LIGNANI JÚNIOR, GRECO & CARNEIRO, 2001). A aderência incompleta permite a multiplicação do vírus devido ação subótima dos ARV (BRITO, 2011). Portanto, esse fato exige que serviços de saúde monitorem e aconselhem esses pacientes, visto que a falta de adesão poderá acarretar em modificações terapêuticas, com maior número de pílulas ou de tomadas, dificultando ainda mais o processo de adesão.

Alguns fatores sociodemográficos podem estar relacionados com uma melhor resposta virológica, tais como maior nível de escolaridade e idade, onde o grau de instrução do paciente reflete na sua consciência sobre a importância do tratamento (CARDOSO *et al.*, 2014). O gênero também pode influenciar na ocorrência de supressão viral. Um estudo na China mostrou que as mulheres apresentaram melhores resultados em relação a baixos níveis da CV, retenção de cuidados e mortalidade (CHEN *et al.*, 2017), apesar de haver controvérsias (CESCON *et al.*, 2011). Outros estudos também observam que além dos indivíduos do sexo feminino, aqueles com maior faixa etária estão mais susceptíveis de alcançarem a supressão



viral (DOLLING *et al.*, 2017; HAILU *et al.*, 2018; JOSEPH DAVEY *et al.*, 2018; LOUIS *et al.*, 2018).

### 3.3 HIV no Brasil

#### 3.3.1 Histórico do HIV e do tratamento antirretroviral

Os primeiros casos de infecção pelo HIV no Brasil ocorreram a partir de 1980, na região sudeste, notificados em São Paulo e no Rio de Janeiro. O padrão epidemiológico no início da epidemia era predominantemente caracterizado pela ocorrência da infecção entre homossexuais e bissexuais do gênero masculino, usuários de drogas, posteriormente houve um aumento em heterossexuais (LACAZ; MARTINS COSTA; MARTINS, 1990). Neste período iniciou-se um forte impacto social em relação ao preconceito ao que se definia como “grupo de risco”, que ainda ocorre nos dias atuais (NICHATA; SHIMA; TAKAHASHI, 1995). A falta de conhecimento, motivados pelo medo no marco inicial da epidemia, gerou recusas ao atendimento às PVHIV pelas instituições e profissionais da área da saúde, onde o posterior auxílio governamental foi um reflexo da pressão imposta pela sociedade (BRASIL, 1999; GRECO, 2016).

No ano de 1996 foi comprovada a eficácia do uso combinado de ARV, entretanto, existiam barreiras para a adesão do paciente, devido ao alto custo dos medicamentos, que restringia o seu acesso a vários países, aos efeitos adversos e a dificuldade posológica (GRECO, 2016). Neste mesmo ano, o Brasil garante o acesso universal sem custo aos ARV às PVHIV pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo considerado o pioneiro entre os países em desenvolvimento (BRASIL, 1999, 2008, 2010). A partir deste período, inicia-se uma redução dos índices de mortalidade e morbidade relacionadas à infecção, com a ampliação do diagnóstico e tratamento, considerado um marco histórico da conquista governamental e social (BRASIL, 2010).

O desenvolvimento dos ARV permitiu o controle da infecção e melhora da qualidade de vida das PVHIV, rompendo o paradigma de que era uma doença “intratável” (BRODER, 2010). No Brasil, o AZT (zidovudina) foi distribuído quatro anos após sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) e já são mais de 30 anos de utilização deste medicamento no SUS. O avanço da indústria farmacêutica

em busca de produção de ARV genéricos ou similares se iniciou em 1993, com a produção do AZT (GRECO, 2016; MEINERS, 2008). São constantes as pesquisas para formulação de ARV cada vez mais efetivos, com diferentes mecanismos de ação, menos tóxicos, mais toleráveis e com efeitos mais duradouros (LOPES, 2016; WANG; CLERCQ; LI, 2019). Essa necessidade parte principalmente, quando na emergência de alto nível de resistência as drogas, o que limita as opções terapêuticas para o paciente, além da busca por novas drogas com baixo perfil de toxicidade (BRITO, 2011).

### 3.3.2 Avanços de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A prescrição da TARV sempre foi baseada nos consensos e nos PCDTs, que ao longo do tempo sofreram várias atualizações de acordo com as evidências científicas e da disponibilidade de novos ARV, com a finalidade de prevenir a transmissão do HIV e de tratar da melhor forma as PVHIV.

Inicialmente a indicação do tratamento era realizada de acordo com o grau de imunodeficiência ou apresentação clínica. O primeiro guia de condutas terapêuticas foi publicado em 1996, recomendando tratar somente aquelas PVHIV com LT-CD4+ <500 céls/mm<sup>3</sup>, com repetição do exame entre duas a quatro semanas nos pacientes assintomáticos (BRASIL, 1996). Já em 2001, diante de alguns efeitos adversos indesejáveis dos ARV, a recomendação para o tratamento em pessoas assintomáticas incluíam aquelas com LT-CD4+ <200 céls/mm<sup>3</sup>, restringindo o acesso a TARV aos indivíduos que não possuíssem comprometimento imunológico (BRASIL, 2001). No ano de 2008, aumenta-se o limiar recomendado do valor do LT-CD4+ para 350 céls/mm<sup>3</sup> para esses indivíduos assintomáticos (BRASIL, 2008). A partir de 2013, o cenário muda de acordo com novas evidências publicadas no PCDT, de que, quanto mais precoce o indivíduo iniciar, independentemente de sua condição imunológica, melhor será a resposta imune e contribuirá para a diminuição da transmissão (BRASIL, 2013).

Em relação a escolha da TARV, as recomendações para PVHIV publicadas em 2001, já ressaltava sobre o alcance da efetividade da TARV não utilizando mono ou dupla terapia em pacientes virgens de tratamento visto a ação subótima levando a falha terapêutica. O esquema preferencial recomendado era estruturado com dois

ITRN mais um ITRNN, mas não era restringido o uso de dupla terapia para todos os indivíduos (BRASIL, 2001). Em 2004, a recomendação era reavaliar a TARV dupla mesmo entre os indivíduos que se mantinham estáveis (BRASIL, 2004). Já em 2008, restringiu-se o uso da dupla terapia e recomendou-se o uso combinado de pelo menos três fármacos (BRASIL, 2008). Esse período ficou conhecido como “era HAART” (do inglês: *Highly active antiretroviral therapy*), garantindo maior efetividade terapêutica, pelo fato de utilizar no mínimo duas classes diferentes de ARV, com ação complementar contra o ciclo replicativo do HIV (PALMISANO & VELLA, 2011). Entretanto, a não utilização do ritonavir nos esquemas estruturados com a classe de inibidores da protease (IP) como adjuvante farmacológico impactou negativamente o alcance da supressão viral sustentada e da reconstituição do sistema imune (BELLO et al., 2016).

No PCDT de 2013, as recomendações para início da TARV no Brasil eram estruturadas com quatro comprimidos – EFV + lamivudina (3TC) + tenofovir (TDF) - sendo essa classe de ITRNN utilizados como esquemas preferenciais desde o ano 2000 (BRASIL, 2000). A DFC desse esquema ARV, ou seja, a junção dos três componentes ARV em um único comprimido foi incorporada como esquema preferencial a partir do ano de 2015 (BRASIL, 2015). Esquemas estruturados com DTG, pertencente à classe dos INI, foram incorporados como esquemas iniciais no Brasil a partir de fevereiro de 2017, conforme nota informativa nº 007, principalmente por apresentarem melhor barreira genética e menor ocorrência de efeitos adversos comparado ao esquema preferencial anteriormente utilizado (BRASIL, 2017). Anteriormente, a OMS havia relatado que outros países apresentaram alto nível de resistência em genotipagem de pré-tratamento, aos ITRNN, especificamente ao EFV e NVP (WHO, 2017; BRASIL, 2018a).

Portanto, essas mudanças nos consensos e PCDTs refletiram na prática clínica atual, com melhor resposta terapêutica e com um aumento significativo da sobrevida das PVHIV para níveis próximos aos da população geral, em diversas localidades, revelando a importância do tratamento precoce, adequado e contínuo para a prevenção da transmissão e como forma estratégica de melhora da qualidade de vida (LOHSE, 2016).

### 3.4 HIV e os antirretrovirais

#### 3.4.1 Estrutura e ciclo replicativo do HIV

O HÍV é um retrovírus e apresenta em seu núcleo duas cópias de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica, capsídeo e um envelope externo. Possui uma glicoproteína externa, gp 120, com uma ligação não-covalente com uma proteína transmembranar, gp 41. A proteína da matriz, p17, reveste a superfície interna viral e a p24, proteína do capsídeo, constitui a camada mais central. No interior do capsídeo encontra-se o RNA genômico, nucleocapsídeo composto pelas proteínas p7/p9 e enzimas - protease (PR), transcriptase reversa (TR) e integrase (IN). Nas extremidades do genoma do HIV (5' e 3'), estão os segmentos "Repetições terminais longas" (Long Terminal Repeat-LTRs) essenciais para a integração, transcrição e síntese de RNA (POLSKY & CLUMECK, 1999). Dentre os genes responsáveis pela codificação de proteínas, estão o *env* (proteínas do envelope), *gag* (proteínas da região central – p17, p24, p7/p9) e *pol* (enzimas envolvidas no ciclo reprodutivo viral – PR, TR e IN) (MELO, BRUNI & FERREIRA, 2006). Outros são responsáveis pelas funções regulatórias no processo replicativo - *Tat* e *Rev*. E os genes *Nef*, *Vif*, *Vpr* e *Vpu* são responsáveis pela produção do vírus *in vivo* (MURPHY, TRAVERS & WALPORT, 2010).

A infecção do HIV ocorre por via sexual, parenteral ou por transmissão vertical através da transferência de fluidos corpóreos (LACAZ *et al.*,1990). A interação se inicia com a proteína viral gp 120 se ligando a superfície celular, sofrendo mudanças conformacionais que propiciam a ligação com co-receptores de quimiocinas, como o CCR5 ou CXCR4. A partir dessas interações, a proteína viral gp 41 medeia a fusão da membrana celular e viral (CUNICO, GOMES & VELLASCO JUNIOR, 2008). Geralmente a ligação ocorre com o receptor CD4+, que é um componente da membrana dos linfócitos, mas o HIV também tem a capacidade de infectar outros tipos celulares, tais como, monócitos, macrófagos, células dendríticas, entre outras (LACAZ *et al.*,1990; BRASIL, 2013).

Após a fusão, o genoma viral é liberado no citoplasma celular. A enzima TR permite a produção de uma cópia complementar de ácido desoxirribonucleico (DNA) a partir do RNA. Este processo de transcrição reversa ocorre em aproximadamente 4 a 6 horas após a infecção, produzindo moléculas maiores devido à duplicação da

região LTR (POLSKY & CLUMECK, 1999). Posteriormente, a cópia de DNA é transportada ao núcleo através da enzima integrase e da proteína *Vpr* que incorpora o DNA viral ao material genético do hospedeiro, podendo o vírus permanecer latente ou iniciar o processo de transcrição do DNA viral na ativação celular (MURPHY, TRAVERS & WALPORT, 2010). Após inicia-se o processo de transcrição e tradução das proteínas virais, que quando, recém-formadas são precursoras de poliproteínas que juntamente com RNA viral movem-se para a superfície da célula (SOUZA & ALMEIDA, 2003). Este processo de transcrição, produz RNAs mensageiros (mRNAs) que codificam várias proteínas regulatórias, tais como, a *Tat* e *Rev*, propiciando o aumento da transcrição do provírus. Os RNAs são transportados ao citoplasma pelo gene *Rev*. As proteínas *Gag*, *Pol* e *Env* são traduzidas (MURPHY, TRAVERS & WALPORT, 2010). Outras proteínas acessórias são cruciais na virulência do vírus - *Nef*, *Vif*, *Vpr* e *Vpu* (POLSKY & CLUMECK, 1999). Os novos vírions (designado como partículas virais completas) são formados na superfície celular, visto a presença de RNA viral e poliproteínas na superfície celular, sendo liberados para infectar outras células (CUNICO, GOMES & VELLASCO JUNIOR, 2008). A protease finaliza o processo, tornando as poliproteínas virais em proteínas e enzimas estruturais funcionais, ou seja, o vírus se torna infeccioso (SOUZA & ALMEIDA, 2003). O HIV induz a ocorrência de apoptose celular dos LT-CD4+, além da citotoxicidade das células LT-CD8+ devido a expressão de antígenos virais na membrana celular (MACHADO et al., 2004).

O vírus pode ser transportado por células infectadas que expressam CD4 ou como forma circulante em alguns fluidos corpóreos (MURPHY, TRAVERS & WALPORT, 2010). Quando migram para os linfonodos, favorecem o processo de infecção permanente. Já nas fases iniciais da infecção, o alvo preferencial são as células de memória LT-CD4+ que expressam CCR5+, principalmente no trato gastrointestinal, com rápida e alta replicabilidade, ocasionando ruptura da mucosa do intestino e posteriormente, infecção sistêmica, com evolução da doença (PALMISANO & VELLA, 2011; BRASIL, 2013).

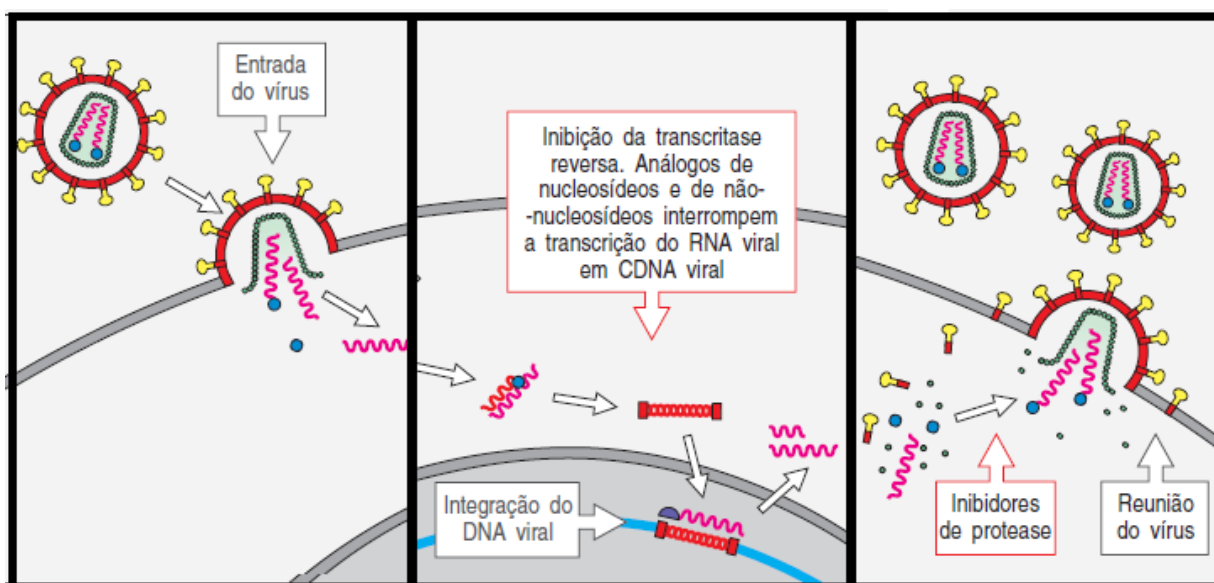
O estágio agudo da infecção, ocorre nas primeiras semanas, caracterizado por manifestações clínicas denominadas como Síndrome Retroviral Aguda (febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema e mialgia), com maior risco de transmissibilidade devido carga viral elevada (BRASIL, 2018a). Após este período inicia-se o estágio de latência, conhecido como assintomático, com reprodução viral

lenta e progressiva, com redução gradual da contagem dos LT-CD4+ (MURPHY, TRAVERS & WALPORT, 2010). Entretanto, alguns sintomas podem sinalizar ao prognóstico, tais como, linfadenopatia, plaquetopenia, anemia e leucopenia leve. O tempo médio entre a infecção do HIV e o aparecimento de sintomas de aids é de aproximadamente dez anos (BRASIL, 2018a).

### 3.4.2 Ação dos antirretrovirais

Os ARV são utilizados para inibir diferentes fases do ciclo replicativo viral e são classificados de acordo com seu sítio de atuação: (i) inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN); (ii) inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN); (iii) inibidores da protease (IP); inibidores da integrase; (iv) inibidores de co-receptor; (v) inibidores da fusão (FERREIRA; RIFFEL & SANT'ANA, 2010). A recomendação é utilização no mínimo três fármacos, dois ITRN associados a uma dessas outras classes citadas anteriormente (BRASIL, 2018a). A **Figura 6** ilustra etapas do ciclo replicativo do HIV que pode ser impedido através da ação dos agentes ARV.

**Figura 6 - Ciclo replicativo do HIV-1 e ação dos antirretrovirais**



Fonte: Murphy, Travers & Walport, 2010

Os ARV são capazes de impedir a fusão do vírus na célula, através da interação com a glicoproteína gp41 (enfurvitida). A inibição da entrada do vírus também pode ocorrer através do bloqueio da glicoproteína gp120 com os co-receptores de quimiocinas que expressam o CCR5, através do uso do ARV maraviroque. Uma vez dentro da célula, os ARV capazes de impedir a continuação do ciclo reprodutivo viral são os ITRN, que se ligam diretamente ao sítio catalítico da TR, impedindo a síntese de DNA em formação. Já os ITRNN, se ligam a um sítio alostérico da enzima, bloqueando diretamente a ação da enzima (CUNICO, GOMES & VELLASCO JUNIOR, 2008). Entretanto, a enzima transcriptase reversa produz uma alta taxa de erros, o que torna essa região potencialmente mais susceptível a resistência aos ARV, devido deleção, substituição ou incorporação de nucleotídeos (POLSKY & CLUMECK, 1999).

Também os antirretrovirais INI, podem se ligar no sítio ativo da integrase viral, impedindo a integração do DNA viral no genoma do hospedeiro. Geralmente a vantagem dos INI é que não apresentam homólogo celular e esse fato propicia o desenvolvimento de fármacos que atuam nessa região com menos efeitos adversos. Além de que, a utilização de um único sítio ativo para armazenar DNA hospedeiro e proviral, diminuem o risco de resistência (MELO, BRUNI & FERREIRA, 2006). Já os inibidores da protease atuam em um estágio mais tardio da infecção bloqueando a ação da enzima protease. Portanto os vírus são liberados, entretanto, não são infecciosos (MURPHY, TRAVERS & WALPORT, 2010).

Os primeiros medicamentos aprovados pela agência regulatória norte-americana FDA foram os ITRN em 1987 (AZT); IP em 1995 (saquinavir); ITRNN em 1996 (nevirapina - NVP); inibidor de fusão (IF) e INI em 2003 (Fusion e raltegravir - RAL, respectivamente); inibidor de receptor CCR5 em 2007 (maraviroque) (BRODER, 2010). Atualmente no Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza 16 ARV, totalizando em 34 apresentações e combinações farmacêuticas distintas, incluindo o esquema terapêutico utilizado na Prep (**Quadro 1**) (BRASIL, 2019b).

Alguns ARVs recomendados na terceira linha de tratamento são de uso restrito, necessitando aprovação do seu uso por câmaras técnicas e exame de genotipagem, pouco utilizados na prática clínica, tais como o tipranavir e enfurvitida (BROJAN *et al.*, 2020).

**Quadro 1 - Antirretrovirais utilizados no Brasil em PVHIV, 2019.**

| Item  | Antirretroviral (sigla)       | Apresentações farmacêuticas              |
|---|-------------------------------|--|
| ITRN  | Abacavir (ABC)                | Cápsula 300mg / Solução oral             |
|   | Lamivudina (3TC)              | Comprimido 150mg / Solução oral          |
|   | Tenofovir (TDF)               | Comprimido 300mg                         |
|   | Zidovudina (AZT)              | Cápsula 100mg / Solução oral / injetável |
| ITRNN   | Efavirenz (EFZ)               | Comprimido 600mg / 200mg / Solução oral  |
|   | Nevirapina (NVP)              | Comprimido 200mg / Solução oral          |
|   | Etravirina (ETR)              | Comprimido 100mg / 200mg                 |
| IP  | Atazanavir (ATV)              | Comprimido 200mg / 300mg                 |
|   | Darunavir (DRV)               | Comprimido 75mg / 150mg / 600mg          |
|   | Lopinavir + Ritonavir (LPV/r) | Comprimido 100mg + 25mg / Solução oral   |
|   | Ritonavir (RTV)               | Comprimido 100mg / Solução oral          |
|   | Tipranavir (TPV)              | Cápsula 250mg                            |
| INI   | Dolutegravir (DTG)            | Comprimido 50mg                          |
|   | Raltegravir (RAL)             | Comprimido 100mg / 400mg                 |
| CCR5  | Maraviroque (MVQ)             | Comprimido 150mg                         |
| IF  | Enfuvirtida (T20)             | Frasco-ampola                            |
| <b>Outras Combinações</b>                                   |                               |  |
| Lamivudina 150mg+Zidovudina300mg (AZT+3TC)                  |                               |  |
| Tenofovir (TDF) 300mg + Entricitabina 200mg ( <b>PREP</b> ) |                               |  |
| Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg (TL)                       |                               |  |
| Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg+Efavirenz 600mg (TLE)      |                               |  |

**Fonte: BRASIL, 2019b.**

### 3.4.3 Efavirenz versus dolutegravir

O efavirenz (EFZ) 600 mg é um fármaco da classe de ITRNN, que foi utilizado amplamente na primeira linha do tratamento em PVHIV adultos. Este ARV atinge concentrações máximas em cerca de 5 horas, uma meia-vida de aproximadamente 45 horas, sendo metabolizado pelo citocromo P450, induzindo e inibindo o CYP3A4, conseqüentemente, ocasionando uma variedade de interações medicamentosas (YEE & PREUSS, 2020).

Ainda é utilizado como esquema alternativo para mulheres em período fértil, que não estejam utilizando um método contraceptivo eficaz ou em pacientes coinfectados com tuberculose. O EFV possui perfil de toxicidade favorável e a DFC, se diferencia dos outros esquemas ARV, devido à comodidade posológica, sendo a



única opção terapêutica disponibilizada no Brasil composto por três componentes em um comprimido (BRASIL, 2013, 2018a). Estudos observam a influência da DFC, para a ocorrência da supressão viral, quando comparado a outros esquemas que utilizam mais de um comprimido, por facilitar a adesão (COSTA *et al.*, 2018; TANIGUCHI *et al.*, 2013). Alguns estudos mostram que regimes de primeira linha baseado em ITRNN têm apresentado maior probabilidade de manutenção e de atingir a supressão virológica quando comparados àqueles que iniciavam um regime baseado em IP (COELHO *et al.*, 2018; TANIGUCHI *et al.*, 2012).

Entretanto, a frequente utilização de esquemas baseados em ITRNN, com baixa barreira genética, podem ter favorecido o surgimento de resistência aos fármacos dessa classe, especificamente devido à alta prevalência da mutação K103N, limitando a utilização do esquema utilizado como primeira linha (DUANI; ALEIXO; TUPINAMBÁS, 2017; FERREIRA *et al.*, 2017). Atualmente, a Sociedade Internacional de aids descreve dez mutações que causam alto nível de resistência ao EFV comparada a três ao DTG (IAS-USA, 2019). Em relação aos efeitos adversos importantes, que podem levar a interrupção ou troca da TARV estruturada com EFV, se deve principalmente a ocorrência de *rash* e alterações no sistema nervoso central, que podem causar insônia, pesadelos, vertigem e distúrbios afetivos (CAVALCANTE *et al.*, 2017; TESTA *et al.*, 2009; IMAZ *et al.*, 2014).

O DTG 50 mg, é um inibidor da integrase de segunda geração, que possui uma alta ligação a proteínas plasmáticas e rápida absorção, sendo metabolizado principalmente via difosfato de uridina glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) e parte, pelo citocromo P450 3A (CYP3A), com uma meia-vida terminal de aproximadamente 12 a 15 horas (MAX & VIBHAKAR, 2014).

A alta efetividade do DTG quando comparado ao EFV vem sendo contextualizada na literatura, principalmente em relação ao efeito protetor quando analisadas as interrupções ocasionadas por efeitos adversos (KANTERS *et al.*, 2016; MEIRELES *et al.*, 2019; VENTER *et al.*, 2019; WALMSLEY *et al.*, 2015). O estudo SINGLE observou que maior proporção de indivíduos alcançaram a supressão viral (CV < 50 cópias/mL) em um ano, utilizando esquemas estruturados com DTG, quando comparado a indivíduos que iniciaram com esquemas contendo EFV, ambos associados a dois ITRN, mantendo a proporção em até três anos, sendo um dos fatores favoráveis do DTG a menor ocorrência de interrupções no tratamento devido efeitos adversos (WALMSLEY *et al.*, 2015). Além de causar menores efeitos adversos,

possui maior barreira genética (SAAG *et al.*, 2018). Resultados positivos vêm sendo observados utilizando o DTG como monoterapia ou terapia dupla (associado ao 3TC), o que desafia o conceito da necessidade de tripla terapia (GUBAVU *et al.*, 2016; ROJAS *et al.*, 2016). Entretanto, não é garantida a segurança em relação ao risco de falha virológica e resistência do HIV a essa classe quando utilizada em monoterapia (HOCQUELOUX *et al.*, 2019; SAAG *et al.*, 2018).

Em relação as desvantagens da utilização do DTG, estão a inibição da secreção da creatinina, mas esse fato não tem indicado associação com insuficiência renal (WALMSLEY *et al.*, 2015). Alguns estudos relatam que outros fármacos da classe de INI tendem a apresentar menos efeitos adversos, como é o caso do bictegravir, que vem sendo associado a diminuição da fadiga, náuseas/vômitos, vertigem, dor de cabeça, e perda de apetite (WOHL *et al.*, 2018). Também foi observado que mulheres e indivíduos mais velhos que utilizam DTG tem maior ocorrência de descontinuação devido efeitos adversos neuropsiquiátricos quando comparado a outros novos INI (HOFFMANN *et al.*, 2017). A presença de polimorfismos no principal gene (UGT1A1) que metaboliza esse fármaco tem sido associado na presença desses efeitos adversos (YAGURA *et al.*, 2017). Além disso, maior ganho de peso vem sendo observado nos indivíduos que utilizam esquemas estruturados com DTG comparado aos que utilizaram esquemas estruturados com EFV (VENTER *et al.*, 2019; SAX *et al.*, 2019; KOUANFACK *et al.*, 2019).

Um estudo realizado na Botsuana observou um aumento da prevalência de defeitos no tubo neural em bebês de mães que utilizaram DTG na gestação (ZASH; MAKHEMA; SHAPIRO, 2018). Contudo, esse esquema já vinha sendo utilizado há quase um ano em mulheres em idade reprodutiva e sem uso efetivo de contraceptivo, da qual posteriormente o Ministério da Saúde lançou um alerta sobre a não utilização deste medicamento em mulheres nestas circunstâncias (BRASIL, 2018e). O mesmo fato ocorreu em outros países de média e baixa renda, com altos índices de gravidez não planejada e que não conseguiram modificar o esquema em tempo hábil, conforme as diretrizes recomendavam. Essa insegurança do uso da TARV na gestação, também já foi questionada há alguns anos quando utilizados esquemas estruturados com EFV (BLACK; SCHWARTZ, 2018). Conforme dados atuais brasileiros apresentados na 10ª Conferência Internacional sobre aids em 2019, malformações do tubo neural não foram observadas nas 382 gestantes que utilizaram DTG (PEREIRA

et al., 2019), entretanto, até o momento, mais estudos são necessários para garantir maior segurança.

Em síntese, o quadro a seguir (**Quadro 2**) apresenta as principais vantagens e desvantagens destes esquemas recomendados na primeira linha de tratamento. No Anexo I, também são apresentados um resumo dos principais estudos que comparam esquemas estruturados com DTG e EFZ.

**Quadro 2 - Vantagens e desvantagens dos esquemas estruturados com dolutegravir e efavirenz**

| TLE   |  | DTG+TL   |   |
|---|--|--|---|
| Vantagens   | Desvantagens   | Vantagens  | Desvantagens  |
| Perfil toxicidade tolerável                                   | Efeitos adversos no sistema nervoso central              | Alta barreira genética                           | Dor de cabeça e insônia   |
| Comodidade posológica   | Resistência primária                                     | Poucos efeitos adversos                          | Insegurança na sua utilização no estágio precoce da gestação e na concepção |
| Pode ser utilizado em pacientes co-infectados com tuberculose | Aumento do risco de suicídio                             | Baixa interação com outras drogas e/ou alimentos | Ganho de peso   |
| Pode ser prescrito para mulheres no período fértil            | Maior chances de descontinuações devido efeitos adversos |  |   |

**Fonte:** Mendes et al. 2014; Taniguchi et al. 2012; Costa et al. 2018; Griffit et al. 2019; Brasil, 2018a; 2013; Venter et al. 2019; Sax et al. 2019; Kouanfack et al. 2019; Saag et al.2018;

#### 4- JUSTIFICATIVA

A erradicação da epidemia de aids é um grande desafio atual. Existem muitos obstáculos para o controle da epidemia que vão desde a transmissão (não utilização de preservativos; falta de conhecimento sobre as formas profiláticas – Profilaxia pré e pós-exposição, PrEP e PEP, respectivamente; medo do diagnóstico), até à adesão (acesso aos serviços de saúde de forma continuada; existência de estigma; efeitos adversos dos ARV), dentre outros. Portanto, estudos para o monitoramento da efetividade dos ARV na vida real são essenciais para identificar as lacunas que

impedem o cuidado contínuo às PVHIV e contribuir para o planejamento de políticas públicas.

São escassos os estudos no Brasil que avaliam a supressão viral da TARV de primeira linha em grandes coortes, visto as mudanças nos PCDT nos últimos anos, além da necessidade de se obter dados mais minuciosos a nível regional em virtude da meta global almejada. Diante deste cenário foi proposto o atual projeto de pesquisa, que visa avaliar a proporção de indivíduos que alcançaram a CV a níveis indetectáveis, comparando os dois últimos esquemas de primeira linha recomendados e compreendendo os fatores associados a ocorrência de supressão viral.

## **5 - OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo geral**

Comparar a supressão viral em PVHIV virgens de tratamento que iniciaram TARV com esquemas estruturados contendo dolutegravir ou efavirenz associados ao tenofovir e lamivudina (DTG+TL ou TLE, respectivamente), nos 12 primeiros meses de tratamento em Minas Gerais no período de 2015 a 2017.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Descrever o perfil sociodemográfico e laboratorial da população do estudo.
- Estimar a supressão viral dos esquemas antirretrovirais iniciais;
- Avaliar a proporção de troca dos esquemas utilizados na primeira linha de tratamento;
- Avaliar os fatores associados a supressão viral nos 12 primeiros meses;
- Avaliar os preditores para o alcance mais rápido da supressão viral, nos seis primeiros meses da terapia antirretroviral;
- Avaliar as contagens basais de LT-CD4+ e CV ao longo tempo;

## 6 – METODOLOGIA

### 6.1 População e delineamento do estudo

Foram incluídas todas as PVHIV, adultas ( $\geq 18$  anos), que iniciaram o tratamento no estado de Minas Gerais no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, que possuíam registros válidos de dispensação e exames laboratoriais nas bases de dados, conforme critérios de inclusão.

Os pacientes foram selecionados a partir de duas bases de dados do Sistema Único de Saúde para vigilância epidemiológica em HIV/aids do Ministério da Saúde – SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV) e o SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos) para um estudo prospectivo não concorrente (coorte histórica) para avaliação da supressão viral com base no esquema preferencial inicial recomendado (DTG+TL ou TLE), de acordo com o período do estudo.

O SICLOM foi implantado em dezembro de 2010, a partir da necessidade de melhorar o gerenciamento e monitoramento da TARV nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDMs) (SICLOM, 2019). Devido ao fato dos ARV serem somente disponibilizados pelo SUS, esse sistema permite o monitoramento das retiradas dos ARV para todas as PVHIV que têm acesso as UDMs informatizadas. Atualmente, o SICLOM foi implantado em 95,9% das UDMs do Brasil, no entanto, Mato Grosso do Sul é o estado que possui menos da metade da proporção de implantação deste sistema (40,5%), seguido de Roraima (65,2%) e Acre (66,7%).

Já em Minas Gerais, o SICLOM está sendo utilizado em 100% das UDMs, compreendendo 74 UDMs, localizadas em 64 cidades<sup>1</sup>. Já o SISCEL foi implantado desde o ano de 2002, com o objetivo de armazenar, monitorar e gerenciar as informações laboratoriais das PVHIV em acompanhamento na rede pública de saúde. Ambos os sistemas, SICLOM e SISCEL, também vêm sendo de grande utilidade para localizar pacientes não notificados no SINAN (DOMINGUES, SARACENI & LEAL, 2018).

---

<sup>1</sup> SICLOM Gerencial. Disponível em: <<http://azt.aids.gov.br/>>. Acesso em: 06 fev. 2020.

## 6.2 Evento e variáveis explicativas

O evento considerado foi a supressão viral definida como CV <50 cópias/mL alcançada nos 12 primeiros meses da TARV. Também foi comparada a proporção de supressão com o parâmetro internacional, que considera CV <1.000 cópias/mL.

O tempo até o evento foi considerado como o intervalo entre a data da primeira dispensação e a data do primeiro registro de supressão viral. Pacientes sem registro de supressão viral no período de acompanhamento, que trocaram a TARV, óbitos ou perdas de seguimento (abandono e transferência de estado) foram considerados censuras. A censura foi definida como intervalo entre a data da primeira dispensação até o último resultado de CV >50 cópias/mL ou até a troca de TARV em um período de até 365 dias após o início da TARV caso o indivíduo não tenha suprimido anteriormente.

Variáveis explicativas compreenderam características sociodemográficas (sexo, idade, local de residência, presença de UDM no município de residência), laboratoriais (LT-CD4+ basal, CV basal, tempo para o início da TARV – considerando o intervalo em dias entre o início da TARV e o primeiro exame de LT-CD4+ basal) e terapêutica (TARV inicial, TARV modificada e registros de dispensação de TARV durante o ano).

A variável resposta foi o resultado da CV após o início da TARV. Conforme os dados apresentados no **Quadro 3**, as variáveis foram categorizadas de acordo com a sua distribuição (mediana) ou de acordo com pontos de corte estabelecidos por sua relevância clínica comumente utilizados na literatura.

A troca de ARV foi considerada como qualquer modificação de princípio ativo ou ajuste de dose na TARV ocorrida antes do alcance da supressão viral. Não foram consideradas trocas as substituições do TLE (DFC) por apresentações isoladas dos ARV (TDF, 3TC ou EFV) ocorridas por desabastecimento do medicamento principalmente no início da sua distribuição.

**Quadro 3 - Descrição das variáveis utilizadas no estudo**

|                   | Variáveis                                      | Descrição das variáveis  | Justificativa da estratificação / utilização   |
|-------------------|--|--|--|
| Sociodemográficas | Sexo   | Masculino<br>Feminino  | Variável binária.  |
|                   | Idade  | ≤35 anos<br>> 35 anos  | Estratificado de acordo com a mediana.   |
|                   | Local de Residência                            | Belo Horizonte e região metropolitana<br>Interior ou outros estados vizinhos                                   | Kiplagat et al. 2018; Chen et al. 2017; Sheehan et al. 2017.   |
|                   | Unidade dispensadora de medicamentos (UDM)     | Município de residência do paciente possui UDM<br>Município de residência do paciente não possui UDM           | Variável binária.  |
| Terapêuticas      | Terapia antiretroviral (TARV)                  | DTG+TL<br>TLE  | Brasil, 2015; Brasil, 2018.  |
|                   | Troca da TARV                                  | Não, sem modificação de princípio ativo ou ajuste de dose<br>Sim, modificação de pelo menos um princípio ativo | Agaba et al. 2017.   |
|                   | Registro de dispensação de antirretrovirais    | <12<br>≥12   | Estratificado de acordo com o nível de adesão e mediana: ≥12 registros - adesão; <12 registros - não adesão.           |
| Laboratoriais     | Linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) basal              | <200 céls/mm <sup>3</sup><br>≥200 céls/mm <sup>3</sup>   | Kunzweiler et al., 2019; Ntamatungiro et al., 2017; Walmsley et al., 2013; Venter et al., 2019; Kouanfack et al. 2019. |
|                   | Carga viral (CV) basal                         | <100.000 cópias/mL<br>≥100.000 cópias/mL   | Zaragoza-Macias et al., 2010; Walmsley et al., 2013; Venter et al., 2019;  |
|                   | Supressão viral                                | Não supressão - CV ≥50 cópias/mL*<br>Supressão - CV <50 cópias/mL*   | Brasil, 2017; Who 2016, 2019a.   |
|                   | Supressão após a troca                         | Não ocorreu supressão após a troca da TARV<br>Sim, ocorreu supressão somente após a troca da TARV              | Variável binária.  |
|                   | Tempo para iniciar a TARV **                   | <120 dias<br>≥120 dias   | Taniguchi et al. 2012  |
|                   | Número de testes de CV após início da TARV     | 1<br>≥ 2   | Kowalska et al. 2018   |
|                   | Tempo até o evento - supressão viral (em dias) | Tempo até a ocorrência do evento ou até a censura  | Agaba et al. 2017; Cescon et al. 2011; Chen et al. 2017; Jacobson et al. 2018; Palmer et al. 2018.                     |

**Legenda:** \*Comparada ao parâmetro internacional CV <1.000 cópias/mL;

\*\* Considerado a partir do primeiro registro de exame de LT-CD4+.

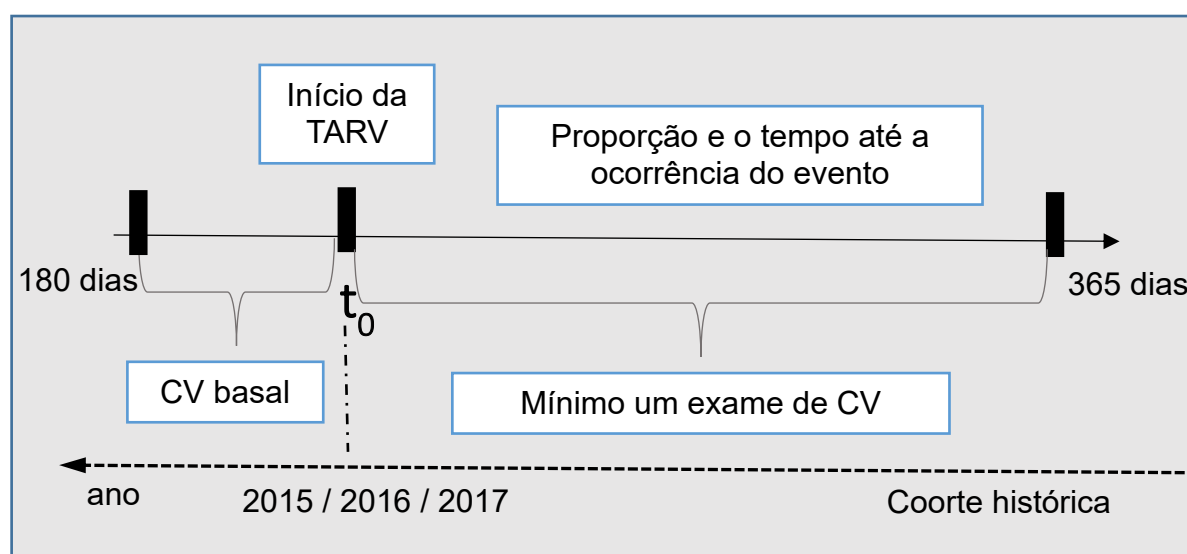
### 6.3 Coleta de dados

Os dados foram obtidos por meio do pareamento probabilístico do SISCEL e SICLOM. Os dados foram coletados desde a primeira prescrição e durante o período de seguimento: até 365 dias após a primeira prescrição da TARV, ou até a ocorrência do evento ou até a censura do participante.

O início da TARV foi considerado como a linha de base para este estudo, sendo identificada por meio do primeiro registro de TARV do paciente no SICLOM, sem nenhum registro de dispensação a partir de 2006 (últimos 9 a 11 anos) ou conforme informações disponíveis pelo Ministério da Saúde sobre o início da TARV.

Para inclusão no estudo os pacientes tinham que possuir idade  $\geq 18$  anos e exames de CV basais (até 180 dias antes do registro do início da TARV) e pelo menos um exame após início do tratamento (até 365 dias após início da TARV) (**Figura 7**). Foram considerados os exames laboratoriais mais próximos da data do início da TARV a fim de avaliar o estado imunológico do indivíduo no início da terapia preferencialmente. Não foram incluídos os indivíduos  $< 18$  anos de idade ou que iniciaram a TARV antes do primeiro exame de CV ou aqueles que possuíam exame de CV basal indetectável.

**Figura 7 – Desenho esquemático do estudo**





## 6.4 Análise estatística

Análises descritivas (distribuição de frequências, cálculo de medidas de tendência central - mediana e interquartis) foram realizadas para caracterização das variáveis. Os testes *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov* foram utilizados para testar a avaliação da normalidade da distribuição das variáveis contínuas, associados a inspeção gráfica. Na rejeição da hipótese nula a comparação das variáveis foram realizada por meio do teste não paramétrico de *Wilcoxon* (variáveis contínuas). Realizado teste de qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas) para comparar as características basais laboratoriais e sociodemográficas entre os grupos.

A análise primária foi realizada por intenção de tratar (ITT), reflete a prática clínica, que incluiu o número total de indivíduos virgens de tratamento iniciando a TARV sem levar em consideração as trocas e/ou descontinuação da TARV. Também foi realizada análise conforme o protocolo, buscando controlar esses fatores (adesão e alterações no esquema antirretroviral) que podem influenciar no alcance da supressão viral. A regularidade na dispensação de antirretrovirais foi utilizada como *proxy* da medida da adesão. Foram considerados como indivíduos aderentes, aqueles que possuíam 12 registros de dispensação de TARV dentro de um ano, uma vez que o período mínimo necessário para entregas antirretrovirais é de 30 dias, que mantiveram no período de análise o regime inicial.

Regressão logística binária univariada e multivariada foi utilizada para determinar a associação da supressão viral nos 12 primeiros meses da TARV com as variáveis de exposição, sendo estimadas pelo odds ratio ajustada (ORa), e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Variáveis com valor de  $p$  igual ou menor que 0,20 na análise univariada foram selecionadas para inclusão no modelo final. O método *backward* foi utilizado para obter o modelo final ( $p < 0,05$ ) ajustado por idade e sexo para controlar as características demográficas. A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada usando um teste de *Hosmer e Lemeshow*.

O método de Kaplan-Meier (curvas de sobrevivência) foi empregado para descrever o tempo mediano até a supressão viral. A comparação das curvas de sobrevivência foi realizada pelo teste *log-rank*. Modelos de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para determinar o *hazard ratio* (HR) da supressão viral nos seis primeiros meses da terapia (+ 90 dias, quando na ausência de exames neste período), visto as recomendações vigentes no período analisado em relação ao intervalo de tempo para

realização dos exames (BRASIL 2013; 2018a) e a estimativa do tempo até a supressão viral com os regimes atuais serem de aproximadamente até 6 meses (ALI; YIRTAW, 2019; JACOBSON; OGBUAGU, 2018). Variáveis com valor- $p < 0,20$  foram incluídas no modelo multivariado inicial, permanecendo no modelo final aquelas com  $p < 0,05$ . Quando na presença de variáveis dependentes, as variáveis selecionadas para modelo multivariado foram aquelas que apresentassem menor oscilação gráfica, sendo que a adequação do modelo foi verificada pela aplicação dos resíduos padronizados de *Schoenfeld*, considerando o pressuposto de proporcionalidade dos riscos. Também considerou-se o nível de significância de 5% e o IC95%.

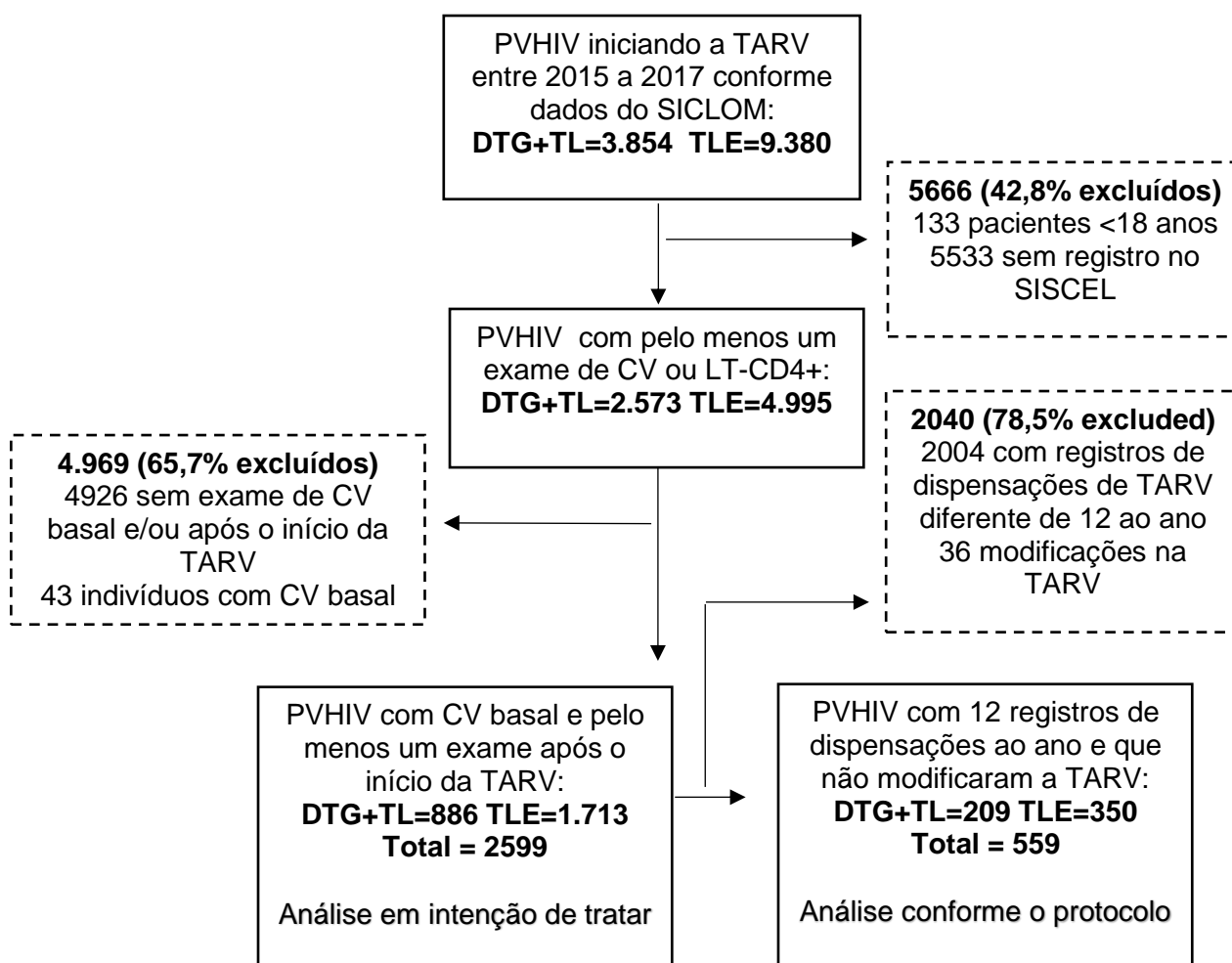
Foi utilizado o programa OpenEpi 3.0 para calcular o poder do estudo, considerando o tamanho da amostra ( $n=2599$ ), a proporção do evento entre expostos e não expostos (DTG=78% vs. EFV=56%), o nível de significância de 5% e o risco relativo igual a 1,3. A análise estatística foi realizada no software R versão 3.0.2 e no SAS versão 9.4.

## 7 - RESULTADOS

### 7.1 Inclusão de participantes

Entre janeiro de 2015 a dezembro de 2017 foram identificados no SICLOM 9.380 pacientes que iniciaram a TARV com TLE e 3.854 com DTG+TL em Minas Gerais. Foram excluídos 133 pacientes <18 anos de idade e 5.533 pacientes que não possuíam nenhum registro no SISCEL (mantidos 4.995 pacientes em uso de TLE e 2.573 com DTG+TL). Destes, foram excluídos 4.926 pacientes devido ausência de exames de CV basal e/ou após o início da TARV dentro do intervalo necessário para análise. Portanto, foram selecionados um total de 2.599 indivíduos para a análise em ITT (1.713 iniciaram com esquemas terapêutico contendo EFV e 886 iniciaram com DTG). Em análise conforme o protocolo, foram excluídos 2.040 indivíduos com registros de dispensações diferente de 12 ao ano e 36 que modificaram a TARV, permanecendo 559 indivíduos (350 iniciaram com TLE e 209 com DTG+TL) (**Figura 8**). O poder do estudo foi de 100%.

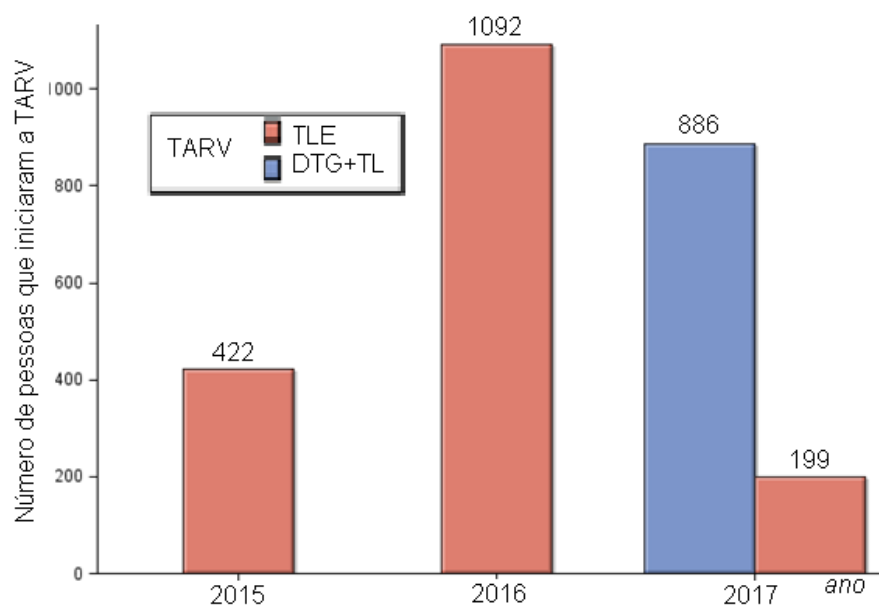
**Figura 8 – Inclusão de participantes no estudo**



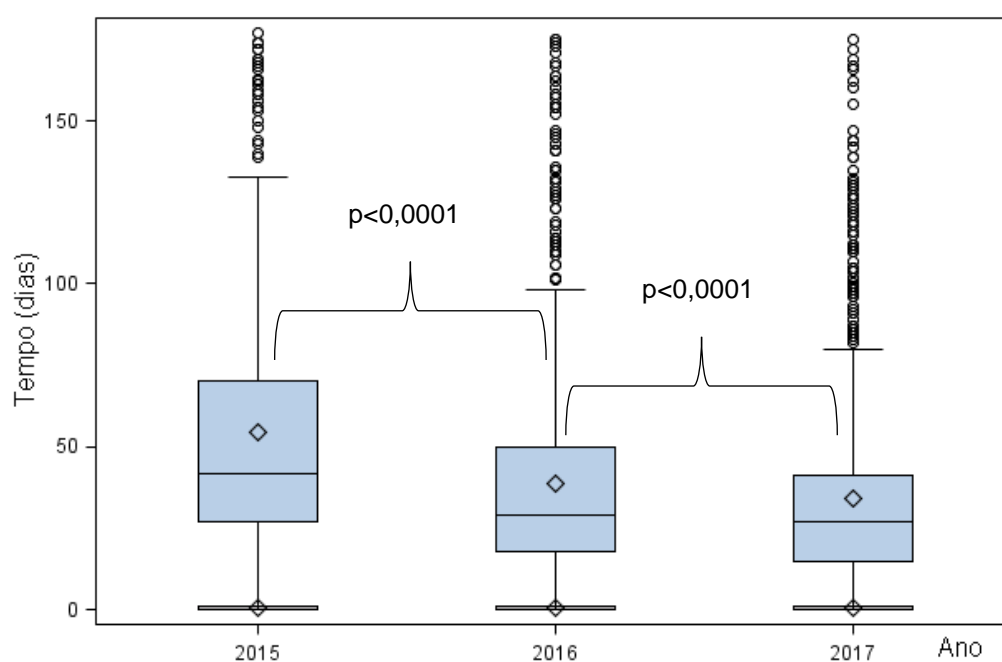
## 7.2 Características basais da população em estudo

### 7.2.1 Avaliação anual do esquema terapêutico e dos exames laboratoriais basais

A TARV utilizada foi composta em sua maioria por TLE (65,9%) e 34,1% pelo DTG+TL. O TLE teve menor distribuição no ano de 2015, visto que foi o marco do início da sua distribuição como primeiro ARV em DFC (n=442). Em 2016, 1.092 pacientes iniciaram a terapia com esse ARV. Já em 2017 sua utilização diminuiu devido mudanças no protocolo (n=199), sendo que 886 pacientes iniciaram com o DTG+TL (Figura 9).

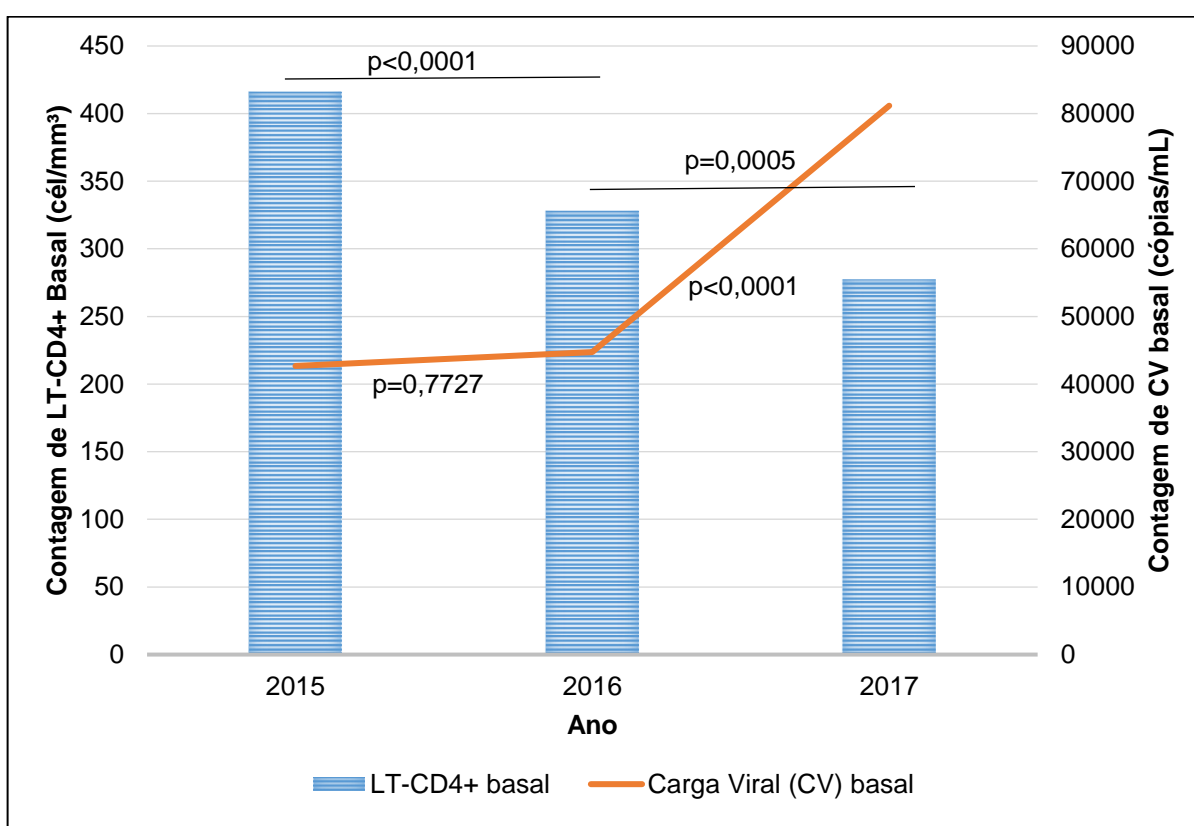
**Figura 9 – Distribuição da TARV por ano**

Houve uma diminuição no intervalo de tempo mediano entre o primeiro exame de LT-CD4+ e o início da TARV, ao longo dos três anos analisados. A mediana de tempo entre os exames foram de 126 dias em 2015, 33 dias em 2016 e 28 dias em 2017. A diminuição desse intervalo de tempo foi estatisticamente significativa a cada ano ( $p < 0,0001$ ) (**Figura 10**).

**Figura 10 - Intervalo entre o primeiro exame de LT-CD4+ e o início da TARV**

As medianas das contagens de CV basal foram de 42.678 cópias/mL nos indivíduos que iniciaram a TARV em 2015 e de 44.746 cópias/mL no ano de 2016 ( $p=0,773$ ); entre 2016 e 2017 aumentou para 81.169 cópias/mL ( $p < 0,0001$ ). E as contagens mediana de LT-CD4+ basal foram respectivamente 416 céls/mm<sup>3</sup> em 2015, diminuindo para 328 céls/mm<sup>3</sup> em 2016 ( $p < 0,0001$ ) e 277,5 céls/mm<sup>3</sup> em 2017 ( $p = 0,0005$ ) (**Figura 11**).

**Figura 11 – Mediana das contagens de LT-CD4+ e CV basais entre os indivíduos que iniciaram a TARV de primeira linha no período de 2015 a 2017**



### 7.2.2 Características basais gerais e de acordo com o evento

Conforme os dados apresentados na **Tabela 3**, dentre os 2.599 pacientes analisados em ITT, a maioria era do sexo masculino (77,5%), residia em cidades do interior ou em outros estados vizinhos de Minas Gerais (57,8%) e 77,1% residia em município com UDM. A mediana (Q1 – Q3) da idade foi de 34 (IQ: 27 - 43), sendo que metade da população possuía idade entre 30 a 49 anos. A TARV inicial era de 65,9%

com TLE e 34,1% com DTG+TL. O alcance da supressão viral (CV <50 cópias/mL) foi observado em 64,4% dos participantes. Em relação aos exames laboratoriais, a mediana do LT-CD4+ basal foi 322 céls/mm<sup>3</sup> (IQ: 146 - 507) e CV basal 4,7 (log) cópias/mL (IQ: 4,2 - 5,3). Também foi observado que 32,5% (n=819) dos pacientes iniciaram a TARV com baixas contagens de LT-CD4+ (< 200 céls/mm<sup>3</sup>) e 37,4% (n=972) com CV basal ≥100.000 cópias/mL - aproximadamente 12,4% possuíam alta viremia (CV basal ≥500.000 cópias/mL). O intervalo mediano para o início da TARV (considerando a partir do primeiro registro de LT-CD4+ basal) foi de 34 dias (IQ: 20 - 71), com um intervalo ≥120 dias em 17,7% (n=461) dos indivíduos.

A maioria dos indivíduos que não alcançou a supressão viral possuía uma mediana de LT-CD4+ basal de 303 céls/mm<sup>3</sup> (IQ: 120 - 489, p=0,0026) e CV basal de 4,9 (log) cópias/mL (IQ: 4,2 - 5,5), com menor proporção de supressão quando CV basal ≥100.000 cópias/mL (p<0,0001). Maior proporção de não supressão viral foi observada nos indivíduos que residiam no interior e outros estados vizinhos (37,7%), quando comparado aqueles que residiam em BH e região metropolitana (32,6%, p=0,0079). Também foi observado menor proporção de não supressão viral naqueles que iniciaram o regime terapêutico com TLE (41,9%) comparado aos que iniciaram com DTG+TL (23,3%, p<0,0001). Os indivíduos que tiveram um intervalo de ≥120 dias para iniciar a TARV, apresentaram maior proporção (44,7%) de não supressão comparada aqueles que iniciaram com menos de 120 dias (33,6%, p<0,0001). Não foram encontradas diferenças significativas em relação a ocorrência ou não de supressão quanto às variáveis: sexo, idade, presença de UDM na cidade de residência.

Selecionando os indivíduos com 12 dispensações ao ano e que não modificaram a TARV (n=559), foi observado que a maior proporção de supressão viral nos indivíduos que iniciaram com DTG+TL (83,7%) comparada ao TLE (74,0%, p=0,0075) e naqueles que tinham mediana de CV basal de 4,7 (log) cópias/mL (IQ: 4,2 - 5,2) comparado aqueles com CV basal de 4,9 (log) cópias/mL (IQ: 4,5 - 5,6, p=0,0010). Não foi observado diferenças estatisticamente significativas nas demais variáveis.

**Tabela 3 – Características basais da população de acordo com o status de supressão viral**

| Características  | SUPRESSÃO, n (%)                              |                      |                    | Valor-p | SUPRESSÃO, n (%)                            |                    |        | Valor-p |
|--|---|----------------------|--------------------|---------|---|--------------------|--------|---------|
|  | Total   | Sim,<br>1.675 (64,4) | Não,<br>924 (25,6) |         | Sim,<br>434 (77,6)                          | Não,<br>125 (22,4) |        |         |
|  | <i>Análise em Intenção de tratar (n=2599)</i> |                      |                    |         | <i>Análise conforme o protocolo (n=559)</i> |                    |        |         |
| <b>Sexo</b>  |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| Masculino  | 2013 (77,5)                                   | 1.300 (64,6)         | 713 (35,4)         | 0,7939  | 337 (76,6)                                  | 103 (23,4)         | 0,2530 |         |
| Feminino   | 586 (22,5)                                    | 375 (64,0)           | 211 (36,0)         |         | 97 (81,5)                                   | 22 (18,5)          |        |         |
| <b>Idade (anos)</b>  |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| ≤35  | 1453 (55,9)                                   | 944 (65,0)           | 509 (35,0)         | 0,5320  | 252 (76,1)                                  | 75 (22,9)          | 0,9259 |         |
| >35  | 1146 (44,1)                                   | 731 (63,8)           | 415 (36,2)         |         | 182 (78,5)                                  | 50 (21,5)          |        |         |
| Mediana (IQ)   | 34 (27 - 43)                                  | 34 (27 - 42)         | 34 (27 - 43,5)     | 0,3512  | 32 (27 - 41)                                | 31 (27 - 41)       | 0,7141 |         |
| <b>Residência</b>  |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| BH e região metropolitana  | 1097 (42,2)                                   | 739 (67,4)           | 358 (32,6)         | 0,0079  | 208 (76,8)                                  | 63 (23,2)          | 0,6258 |         |
| Interior e outros*   | 1502 (57,8)                                   | 936 (62,3)           | 566 (37,7)         |         | 226 (78,5)                                  | 62 (21,5)          |        |         |
| <b>UDM na cidade que reside</b>  |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| Sim  | 2005 (77,1)                                   | 1.308 (65,2)         | 697 (34,8)         | 0,1226  | 351 (78,3)                                  | 97 (21,7)          | 0,4186 |         |
| Não  | 594 (22,9)                                    | 367 (61,8)           | 227 (38,2)         |         | 83 (74,8)                                   | 28 (25,2)          |        |         |
| <b>Terapia antirretroviral</b>   |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| TLE  | 1713 (65,9)                                   | 995 (58,1)           | 718 (41,9)         | <,0001  | 259 (74,0)                                  | 91 (26,0)          | 0,0075 |         |
| DTG+TL   | 886 (34,1)                                    | 680 (76,7)           | 206 (23,3)         |         | 175 (83,7)                                  | 34 (16,3)          |        |         |
| <b>CV - basal (cópias/mL)</b>  |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| <100.000   | 1627 (62,6)                                   | 1093 (67,2)          | 534 (32,8)         | <,0001  | 290 (81,0)                                  | 68 (19,0)          | 0,0108 |         |
| ≥100.000   | 972 (37,4)                                    | 582 (59,9)           | 390 (40,1)         |         | 144 (71,6)                                  | 57 (28,4)          |        |         |
| Mediana log (IQ)   | 4,7 (4,2 - 5,3)                               | 4,7 (4,2 - 5,2)      | 4,9 (4,2 - 5,5)    | <,0001  | 4,7 (4,2 - 5,2)                             | 4,9 (4,5 - 5,6)    | 0,0010 |         |
| <b>LT-CD4+ basal (cel/mm<sup>3</sup>)**</b>  |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| <200   | 819 (32,5)                                    | 491 (60,0)           | 328 (40,0)         | 0,0007  | 118 (73,3)                                  | 43 (26,7)          | 0,1134 |         |
| ≥200   | 1701 (67,5)                                   | 1137 (66,8)          | 564 (33,2)         |         | 306 (79,0)                                  | 79 (21,0)          |        |         |
| Mediana (IQ)   | 322 (146 - 507)                               | 336 (166 - 515,5)    | 303 (120 - 489)    | 0,0026  | 350 (175 - 509,5)                           | 307 (142 - 470)    | 0,0961 |         |
| <b>Tempo até o início da TARV**</b>  |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |
| <120 dias  | 2138 (82,3)                                   | 1420 (66,4)          | 718 (33,6)         | <,0001  | 381 (78,7)                                  | 103 (21,3)         | 0,1194 |         |
| ≥120 dias  | 461 (17,7)                                    | 255 (55,3)           | 206 (44,7)         |         | 53 (70,7)                                   | 22 (29,3)          |        |         |
| Mediana (IQ)   | 34 (20 - 71)                                  | 33 (20 - 64)         | 34 (19 - 98)       | 0,1841  | 30 (20 - 53)                                | 31 (15 - 63)       | 0,4286 |         |
| <p><b>Legenda:</b> BH - Belo Horizonte; CV - carga viral; DTG+TL - dolutegravir + tenofovir/lamivudina; LT-CD4+ - linfócitos T- CD4+; TLE - tenofovir/lamivudina/efavirenz; UDM - Unidade de dispensação de Medicamentos; * pacientes que residem em outros estados e fazem o acompanhamento em Minas Gerais ** 79 e 73 missings em intenção de tratar e análise conforme o protocolo, respectivamente; variáveis categóricas analisadas pelo Pearson's Chi-Square teste quantitativas pelo Mann-Whitney U test.</p> |   |                      |                    |         |   |                    |        |         |

### 7.3 Características da população após o início do tratamento

#### 7.3.1 Características dos indivíduos do estudo de acordo com o esquema terapêutico

A proporção de indivíduos do sexo masculino era maior nas PVHIV que iniciaram com DTG+TL (80,5%) quando comparado ao TLE (75,9%) ( $p=0,0080$ ). Não foram observadas diferenças significativas em relação a idade – mediana de 33 anos (IQ: 26 - 42) nos regimes com DTG versus 34 anos (IQ: 27 - 43) nos esquemas com EFZ,  $p=0,2132$ . Dentre os indivíduos que não alcançaram CV <50 cópias/mL dentro de 12 meses, trocas de algum princípio ativo do esquema ARV foi de 157 (9,2%) entre aqueles que iniciaram com TLE e 44 (5%) com DTG+TL ( $p<0,0001$ ).

Conforme os dados apresentados na **tabela 4**, a proporção de supressão viral de CV <50 cópias/mL nos indivíduos que iniciaram com TLE e DTG+TL foi de respectivamente: 58,1% ( $n=995$ ) e 76,7% ( $n=680$ ), levando a efetividade para 61,5% ( $n=1054$ ) e 79,6% ( $n=705$ ) após alguma mudança no princípio ativo ( $p<0,0001$ ). O número mediano de exames de CV realizados em 12 meses após o início do tratamento foi de um (IQ: 1 - 2) e máximo de nove exames, sem diferenças estatísticas entre os grupos comparados ( $p=0,9578$ ). A mediana de dispensações durante um ano após o início do tratamento foi maior nos indivíduos que iniciaram com DTG+TL (12, IQ: 10 -13) quando comparado ao TLE (11, IQ: 9 -13) ( $p<0,0001$ ). Em relação aos exames laboratoriais basais, os indivíduos que iniciaram com DTG+TL possuíam a mediana de LT-CD4+ basal mais baixo e CV basal mais alta, respectivamente de 281 céls/mm<sup>3</sup> e 4,9 (log) cópias/mL, quando comparado ao TLE - 343 céls/mm<sup>3</sup> e 4,6 log cópias/mL,  $p<0,0001$ .

Analisando os indivíduos com alta viremia (CV basal  $\geq 500.000$  cópias/mL) e aqueles com baixas contagens de LT-CD4+ (<200 céls/mm<sup>3</sup>) a proporção de supressão foi maior com esquemas estruturados com DTG comparada aos regimes estruturados com EFZ. A proporção de supressão viral com esquemas com DTG e EFZ foram respectivamente de 59,3% versus 45,5% ( $p=0,01$ ), quando na presença de alta viremia e de 71,8% e 52,4% ( $p < 0,0001$ ), quando iniciado a TARV com baixas contagens de LT-CD4+ basal.



**Tabela 4 - Características da população após um ano a partir do início da terapia antirretroviral**

| <i>Características</i>   | <i>TOTAL</i>    | <i>DTG+TL<br/>(n=886)</i> | <i>TLE<br/>(n=1.713)</i> | <i>Valor-p</i>   |
|--|-----------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| Sexo Masculino, n (%)  | 2013 (77,5)     | 713 (80,5)                | 1300 (75,9)              | <b>0,0080</b>    |
| Idade, mediana (IQ)  | 34 (27 - 43)    | 33 (26 - 42)              | 34 (27 - 43)             | 0,2132           |
| SV-HIV <50cópias/mL, n (%)   | 1675 (64,4)     | 680 (76,7)                | 995 (58,1)               | <b>&lt;,0001</b> |
| Modificação do esquema, n (%)  | 201 (7,7)       | 44 (5)                    | 157 (9,2)                | <b>&lt;,0001</b> |
| SV-HIV após a troca da TARV, n (%)   | 1759 (67,7)     | 705 (79,6)                | 1054 (61,5)              | <b>&lt;,0001</b> |
| Nº de dispensações, mediana (IQ)   | 12 (9 - 13)     | 12 (10 - 13)              | 11 (9 - 13)              | <b>&lt;,0001</b> |
| Quantidade de exames realizados, mediana (IQ)  | 1 (1 - 2)       | 1 (1 - 2)                 | 1 (1 - 2)                | 0,9578           |
| CV - basal log, mediana (IQ)   | 4,7 (4,2 - 5,3) | 4,9 (4,4 - 5,5)           | 4,6 (4,1 - 5,2)          | <b>&lt;,0001</b> |
| LT-CD4+ basal*, mediana (IQ)   | 322(146-507)    | 281 (121 - 461)           | 343 (164 - 530)          | <b>&lt;,0001</b> |
| <b>Legenda:</b> CV - carga viral; IQ - interquartil; <b>LT-CD4+</b> - linfócitos T- CD4+; <b>SV-HIV</b> - supressão viral do HIV considerando CV <50 cópias/mL * 79 missings; variáveis categóricas analisadas pelo qui-quadrado e quantitativas pelo método não paramétrico Wilcoxon; |                 |                           |                          |                  |

### 7.3.2 Troca de TARV

Modificações em algum princípio ativo dos esquemas estruturados com TLE ocorreu em 9,2% (157) dos indivíduos que iniciaram com este esquema, sendo o EFV o medicamento mais intolerante, responsável por 92% das modificações. Entre esquemas estruturados com DTG+TL, apenas 5% necessitou de troca por algum motivo, com 66% dos casos modificado o DTG ( $p < 0,0001$ ) (**Tabela 5**). Aproximadamente metade das trocas ocorreram em indivíduos com baixas contagens de LT-CD4+ ( $< 200$  céls/mm<sup>3</sup>), sendo 12,7% ( $n=70$ ) quando o esquema inicial foi o TLE e 7,8% ( $n=27$ ) com DTG+TL,  $p=0,02$ . Nos indivíduos com alta viremia (CV basal  $\geq 500.000$  cópias/mL) a ocorrência de troca foi 17,6% ( $n=31$ ) com TLE e de 6,9% ( $n=10$ ) com DTG+TL,  $p=0,004$ . As trocas ocorreram na maioria dos indivíduos do sexo masculino em 72,6% e 79,5%, nos esquemas com TLE e DTG+TL, respectivamente.

As principais modificações de algum componente do esquema inicial estruturado com TLE ocorreram principalmente para IP, seguido do ITRN:

- 80,9% modificaram para IP: 63,7% para atazanavir com reforço de ritonavir (ATV/r), 9,6% para lopinavir, 3,2% para fosamprenavir, 2,5% para darunavir (DRV/r) e 1,9% para atazanavir 200 mg;
- 17,8% para outro ITRN: 13,4% para AZT e 4,4% para abacavir (ABC);
- 8,9% para INI: 7,9% para DTG e 1,3% para RAL;
- 3,2% para outro ITRNN (NVP).

Já as principais modificações que ocorreram nos indivíduos que iniciaram com DTG+TL, foram para ITRN, seguida do ITRNN:

- 34,1% para outro ITRN: 18,2% para AZT e 15,9% para ABC;
- 29,5% outro ITRNN: 27,2% para EFV e 2,3% para NVP);
- 20,5 % para outro INI (RAL);
- 18,2% modificaram para IP: 15,9% para ATV/r e 2,3% DRV/r.

A indisponibilidade do TLE ocorreu em (1,9% dos casos), sendo liberado a forma fracionada da TARV.

**Tabela 5 - Modificações no esquema terapêutico inicial nos indivíduos que não alcançaram a supressão viral**

| ARV modificado | Terapia antirretroviral utilizada |    |                    |    |
|----------------|-----------------------------------|----|--------------------|----|
|                | TLE (157 trocas)                  |    | DTG+TL (44 trocas) |    |
|                | N                                 | %  | N                  | %  |
| DTG            | -                                 | -  | 29                 | 66 |
| EFV            | 145                               | 92 | -                  | -  |
| 3TC            | 2                                 | 1  | 2                  | 5  |
| TDF            | 28                                | 18 | 17                 | 39 |

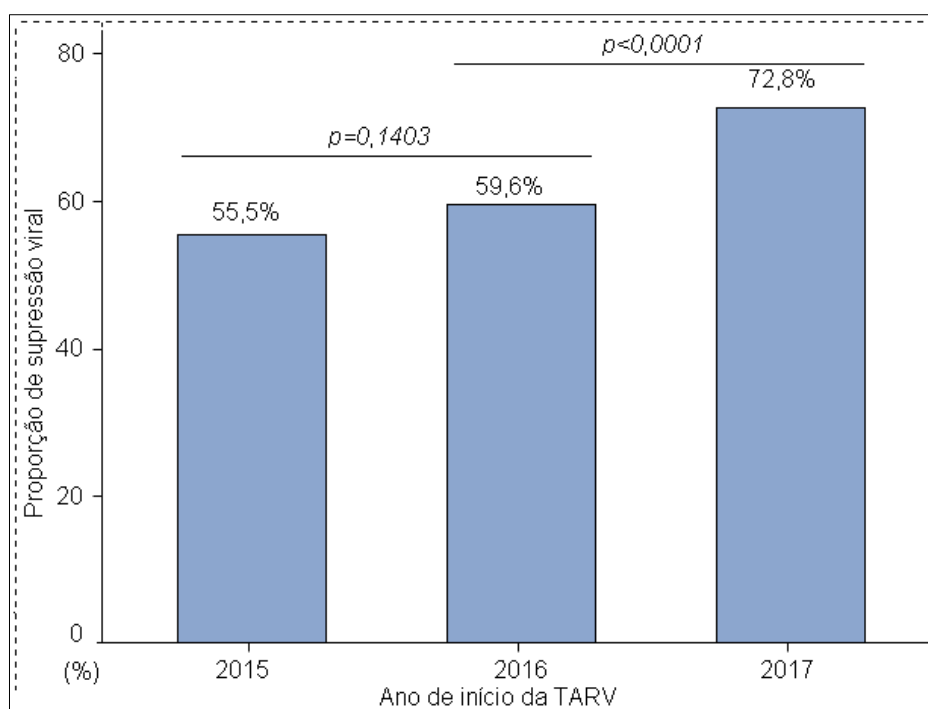
Abreviações: ARV: antirretroviral; TLE: tenofovir+lamivudina+efavirenz; DTG: dolutegravir; TL: tenofovir+lamivudina; EFV: efavirenz; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir.

### 7.3.3 Comparação da supressão viral

Dentre os indivíduos do estudo, 64,4% atingiram a supressão viral, considerando CV <50 cópias/mL. Maior proporção de supressão foi observada nos indivíduos que iniciaram a TARV no ano de 2017 (72,8%), com um aumento significativo quando comparado ao ano anterior (59,6%),  $p < 0,0001$ . Já quem iniciou a TARV em 2015, apresentou uma proporção de supressão de 55,5% sem diferenças

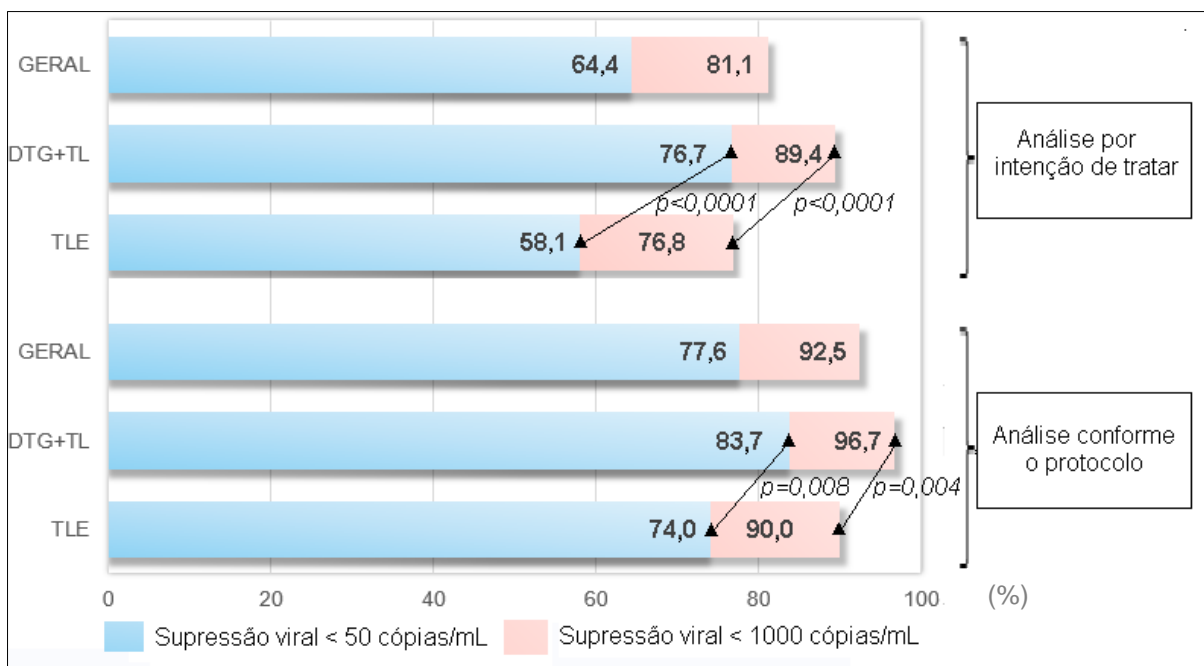
estatisticamente significativas quando comparado ao ano posterior ( $p=0,1403$ ) (Figura 12).

**Figura 12 - Proporção de supressão viral estratificada por ano de início da TARV**



Na análise por ITT ( $n=2599$ ), quando comparado a supressão viral com o critério de CV <50 cópias/mL ao de CV <1.000 cópias/mL, a proporção respectivamente de: 64,4% e 81,1% (aumento de 16,7%) referente a supressão viral geral; 58,1% e 76,8% (aumento de 18,7%) entre os indivíduos em uso do TLE; 76,7% e 89,4% (aumento de 12,7%) entre aqueles que iniciaram com DTG+TL. Em ambos os critérios a diferença foi estatisticamente significativa quando comparado a proporção de supressão em relação ao esquema utilizado ( $p < 0,0001$ ). Já a análise conforme o protocolo ( $n=559$ ), a proporção de supressão geral foi de 92,5% para CV <1.000 cópias/mL (aumento de 14,9%), sendo que a supressão viral com os respectivos esquemas, TLE e DTG+TL foram: 74,0% e 83,7% ( $p=0,008$ ), quando considerado CV <50 cópias/mL; 90,0% e 96,7% ( $p=0,004$ ), quando considerado 1.000 cópias/mL (Figura 13).

**Figura 13 - Supressão viral do HIV-1 em até 12 meses após o início da TARV**



Os indivíduos que suprimiram possuíam uma mediana de retirada de TARV ao ano de 12 dispensações (IQ: 10 – 13) em ambos os critérios avaliados. Enquanto aqueles que não suprimiram (CV <50 cópias/mL) e que não modificaram a TARV (n=723), 57% conseguiram suprimir considerando CV <1.000 cópias/mL e possuíam uma mediana de retiradas de TARV ao ano de 11 (IQ: 9 – 12) comparada a 8 (IQ: 5-12), referente aos indivíduos que não alcançaram níveis satisfatórios de CV (CV >1.000 cópias/mL),  $p < 0,0001$ .

## 7.4 Variáveis associados a supressão viral

### 7.4.1 Fatores associados a supressão nos 12 primeiros meses após o início da TARV

Na análise em ITT, a incidência de supressão viral foi de aproximadamente 2,4 vezes maior entre os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG+TL comparada aos indivíduos que iniciaram com TLE, nas análises univariada (OR: 2,38; IC95% 1,98 – 2,86) e multivariada (ORa: 2,44; IC95% 2,01 – 2,95). Na análise univariada, as chances de supressão viral dos indivíduos residentes em BH e região metropolitana foi de 1,25 vezes (OR: 1,25; IC95% 1,06 - 1,47) a dos indivíduos residentes no interior ou em estados divisa de Minas Gerais. As variáveis estatisticamente significativas no

modelo final, além da TARV, foram: LT-CD4+ basal  $\geq 200$  céls/mm<sup>3</sup> (ORa: 1,37; IC95% 1,13 - 1,66), CV basal <100.000 cópias/mL (ORa: 1,48; IC95% 1,23 - 1,78) e tempo para o início da TARV <120 dias (ORa: 1,48; IC95% 1,19 - 1,85). Na análise conforme o protocolo, o regime baseado em DTG (ORa = 1,98; IC95% = 1,27 - 3,09) e CV basal <100.000 cópias/mL (ORa = 1,85; IC95% = 1,22 - 2,80) foram independentemente associados à infecção viral supressão (**Tabela 6**).

**Tabela 6 - Análise univariada e multivariada dos fatores associados a supressão viral nos 12 primeiros meses em indivíduos iniciando a TARV, Minas Gerais, 2015-2017**

| Características dos indivíduos    | Intenção de tratar (n=2599)    |                  |  |                  | Conforme o protocolo (n=559)   |               |  |               |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|--|------------------|--------------------------------|---------------|--|---------------|
|                                   | Análise Univariada, OR (IC95%) | Valor-p          | Ánálise multivariada ORa(IC95%) <sup>a</sup> | Valor-p          | Análise Univariada, OR (IC95%) | Valor-p       | Ánálise multivariada ORa(IC95%) <sup>b</sup> | Valor-p       |
| <i>Idade (anos)</i>               |                                |                  |  |                  |                                |               |  |               |
| > 35                              | 1                              |                  |  |                  | 1                              |               |  |               |
| ≤ 35                              | 1,05<br>(0,90 - 1,24)          | 0,5316           | ---  | ---              | 0,92<br>(0,62 - 1,39)          | 0,6988        | ---  | ---           |
| <i>Sexo</i>                       |                                |                  |  |                  |                                |               |  |               |
| Masculino                         | 1                              |                  |  |                  | 1                              |               |  |               |
| Feminino                          | 0,98<br>(0,81 - 1,18)          | 0,7935           | ---  | ---              | 1,35<br>(0,81 - 2,25)          | 0,2543        | ---  | ---           |
| <i>Residência</i>                 |                                |                  |  |                  |                                |               |  |               |
| Interior e outros*                | 1                              |                  | 1  |                  | 1                              |               |  |               |
| BH e região metropolitana         | 1,25<br>(1,06 - 1,47)          | <b>0,0080</b>    | 1,18<br>(1,00 - 1,41)                        | 0,0554           | 0,91<br>(0,61 - 1,35)          | 0,6259        | ---  | ---           |
| <i>CV** basal</i>                 |                                |                  |  |                  |                                |               |  |               |
| ≥100.000                          | 1                              |                  | 1  |                  | 1                              |               | 1  |               |
| <100.000                          | 1,37<br>(1,16 - 1,62)          | <b>0,0002</b>    | 1,48<br>(1,23 - 1,78)                        | <b>&lt;,0001</b> | 1,69<br>(1,13 - 2,53)          | <b>0,0112</b> | 1,85<br>(1,22 - 2,80)                        | <b>0,0037</b> |
| <i>LT-CD4+ basal</i>              |                                |                  |  |                  |                                |               |  |               |
| <200 céls/mm <sup>3</sup>         | 1                              |                  | 1  |                  | 1                              |               |  |               |
| ≥200 céls/mm <sup>3</sup>         | 1,35<br>(1,13 - 1,60)          | <b>0,0007</b>    | 1,37<br>(1,13 - 1,66)                        | <b>0,0014</b>    | 1,41<br>(0,92 - 2,17)          | 0,1143        | ---  | ---           |
| <i>TARV</i>                       |                                |                  |  |                  |                                |               |  |               |
| TLE                               | 1                              |                  | 1  |                  | 1                              |               | 1  |               |
| DTG+TL                            | 2,38<br>(1,98 - 2,86)          | <b>&lt;,0001</b> | 2,44<br>(2,01 - 2,95)                        | <b>&lt;,0001</b> | 1,81<br>(1,17 - 2,80)          | <b>0,0080</b> | 1,98<br>(1,27 - 3,09)                        | <b>0,0028</b> |
| <i>Tempo até o início da TARV</i> |                                |                  |  |                  |                                |               |  |               |
| ≥120 dias                         | 1                              |                  | 1  |                  | 1                              |               |  |               |
| <120 dias                         | 1,60<br>(1,30 - 1,96)          | <b>&lt;,0001</b> | 1,48<br>(1,19 - 1,85)                        | <b>0,0005</b>    | 1,54<br>(0,89 - 2,64)          | 0,1212        | ---  | ---           |

<sup>a</sup> Teste *Hosmer and Lemeshow*: valor-p = 0,1240; <sup>b</sup> Teste *Hosmer and Lemeshow*: valor-p = 0,3295; \*pacientes que residem em outros estados e fazem o acompanhamento em Minas Gerais ;\*\*CV = carga viral (cópias/mL).

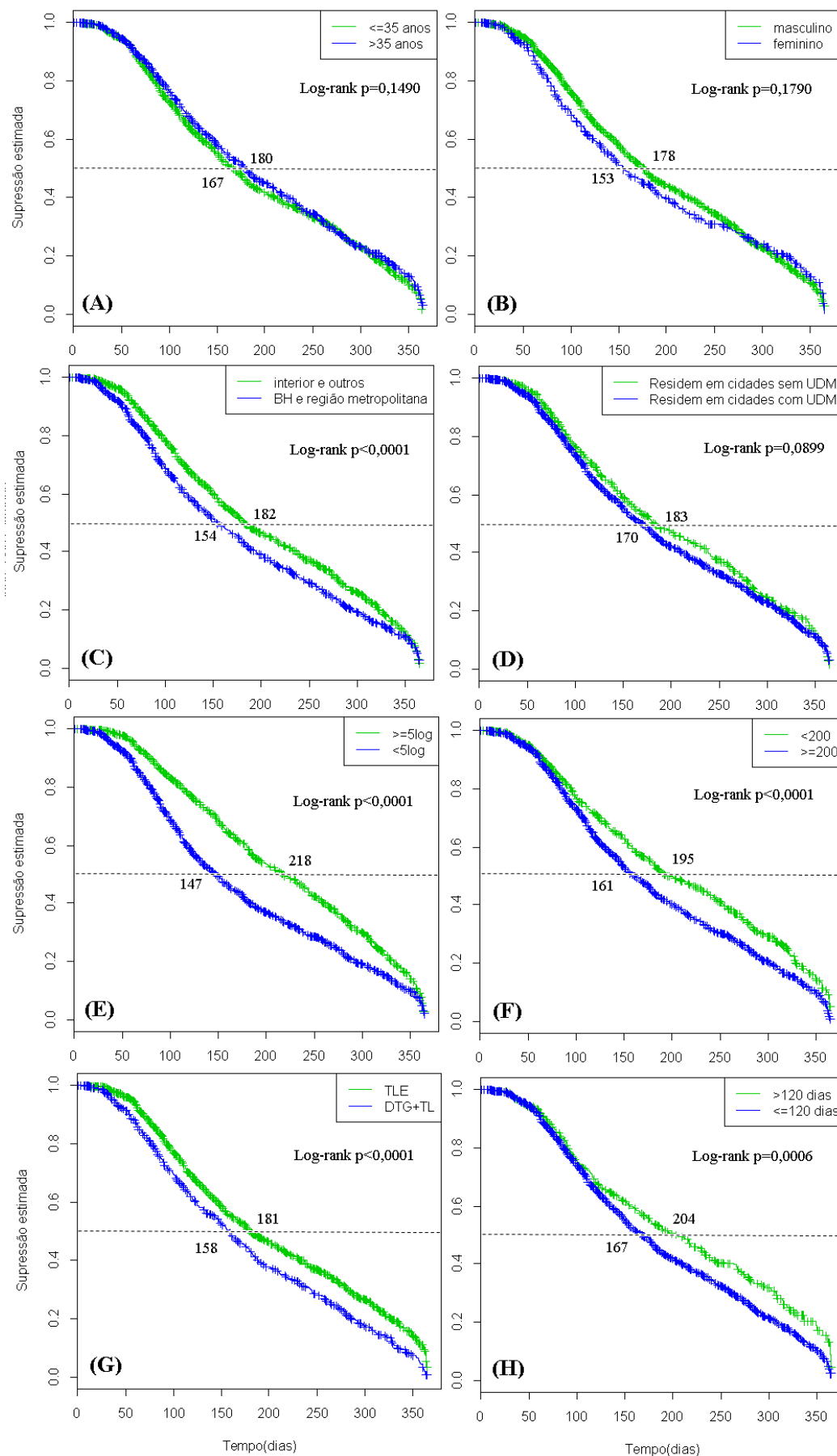
#### 7.4.2 Tempo até a supressão viral (curvas de sobrevida)

Na **Figura 14** estão representadas a análise univariada das variáveis sexo, idade, UDM no município de residência, residência, LT-CD4+ basal, CV basal, TARV utilizada, tempo (dias) para o início da TARV. O tempo mediano para o primeiro registro de supressão viral foi de 174 dias (IC95% 165 – 180). Quando estratificado por: idade, 167 dias para indivíduos com idade menor ou igual a 35 anos e 180 dias para maiores de 35 anos ( $p=0,1490$ ); sexo, 153 dias para mulheres e 178 dias para homens ( $p=0,1790$ ); residência, 154 dias para quem residia em BH e região metropolitana e 182 dias para quem residia no interior ou outros estados vizinhos ( $p<0,0001$ ); UDM, 170 dias para pacientes que residiam em municípios que possuíam UDM e 183 dias para aqueles que residiam em municípios sem UDM ( $p=0,0899$ ); CV basal, 147 dias para indivíduos com CV menor que 5 (log) cópias/mL e 218 dias para CV maior ou igual 5 (log) cópias/mL ( $p<0,0001$ ); LT-CD4+, 161 dias para indivíduos com LT-CD4+ maior ou igual que 200 céls/mm<sup>3</sup> e 195 dias para LT-CD4+ <200 céls/mm<sup>3</sup> ( $p<0,0001$ ); TARV, 158 dias para aqueles que iniciaram com DTG+TL e 181 dias com o TLE ( $p<0,0001$ ); intervalo em dias para o início da TARV, 167 dias quando menor ou igual a 120 dias e 204 dias quando maior que 120 dias ( $p=0,0006$ ). Na análise conforme o protocolo, o primeiro registro de supressão viral foi de 153 dias (IC 95% 142 – 169). Foi observada mais rápida supressão e menor diferença entre os grupos comparada com a análise em ITT: idade, 148 versus 161 dias,  $p=0,4940$ ; sexo, 144 versus 155 dias,  $p=0,1830$ ; residência, 144 versus 156,  $p=0,1060$ ; UDM, 153 versus 157,  $p=0,6430$ ; CV basal, 130 versus 188 dias,  $p<0,0001$ ; LT-CD4+, 144 versus 177 dias,  $p=0,0048$ ; intervalo em dias para o início da TARV, 152 versus 169 dias,  $p=0,6150$ . O tempo mediano para a supressão viral foi o mesmo em ambos os regimes utilizados (153 dias,  $p=0,2740$ ) (**Anexo II**).

#### 7.4.3 Preditores para o alcance mais rápido da supressão viral

As variáveis dependentes foram LT-CD4+ basal e CV basal ( $p <0,0001$ ); local de residência e presença de UDM no município de residência ( $p <0,0001$ ). Não foi possível criar um modelo utilizando as variáveis CV basal e local de residência devido violarem os pressupostos de proporcionalidade (**Anexo III**).

**Figura 14 - Curva de sobrevida livre de supressão viral para PVHIV**



**Legenda:** (A) idade ( $\leq 35$  anos e  $> 35$  anos); (B) sexo (feminino e masculino); (C) município de residência; (D) presença de Unidade de Dispensação de Medicamentos - UDM; (E) carga viral ( $\geq 5$  e  $< 5$  log); (F) LT-CD4+ ( $< 200$  e  $\geq 200$  céls/mm<sup>3</sup>); (G) Terapia antirretroviral - TARV; (H) tempo até o início da TARV ( $> 120$  dias e  $\leq 120$  dias);

Todas as variáveis avaliadas na análise univariada foram selecionadas para inclusão no modelo multivariado ( $p > 0,20$ ). As variáveis mantidas no modelo final foram: idade, sexo, presença de UDM, LT-CD4+ e TARV. Indivíduos com idade menor ou igual a 35 anos apresentaram taxa de supressão 1,15 vezes maior do que aqueles com idade maior do que 35 anos ( $HR = 1,15$ ;  $IC95\% 1,03 - 1,28$ ). O sexo feminino apresentou uma taxa de supressão 1,30 vezes maior do que a taxa do sexo masculino ( $HR: 1,31$ ;  $IC95\% 1,15 - 1,49$ ). A presença de UDM no município de residência apresentou uma taxa de supressão 1,14 vezes ( $HR = 1,14$ ;  $IC95\% 1,00 - 1,29$ ) da taxa dos indivíduos residentes em municípios que não possuíam UDM. A taxa de supressão nos indivíduos que iniciaram com DTG+TL foi de 1,29 vezes a taxa dos que iniciaram com TLE ( $HR = 1,29$ ;  $IC95\% 1,15 - 1,43$ ). Aqueles que possuíam exame de LT-CD4+ basal  $\geq 200$  céls/mm<sup>3</sup> apresentaram maior taxa comparada aos indivíduos que possuíam LT-CD4+ basal  $< 200$  céls/mm<sup>3</sup> ( $HR = 1,21$ ;  $IC95\% 1,08 - 1,37$ ) (**Tabela 7**). O teste de proporcionalidade via resíduos de *Schoenfeld* apresentou um valor p global de 0,1764, confirmando a adequação do modelo (**Anexo IV**).

**Tabela 7 - Análise univariada e multivariada dos preditores para a supressão viral nos seis primeiros meses da TARV**

| Características dos indivíduos     | Análise Univariada, HR (IC95%) | Valor-p           | Ánálise multivariada, HR (IC95%) <sup>a</sup> | Valor-p           |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------|---|-------------------|
| <i>Idade (anos)</i>                |                                |                   |   |                   |
| > 35                               | 1                              |                   | 1   |                   |
| ≤ 35                               | 1,17 (1,05 – 1,30)             | <b>0,0037</b>     | 1,15 (1,03 – 1,28)                            | <b>0,0147</b>     |
| <i>Sexo</i>                        |                                |                   |   |                   |
| Masculino                          | 1                              |                   | 1   |                   |
| Feminino                           | 1,24 (1,10 – 1,41)             | <b>0,0005</b>     | 1,31 (1,15 – 1,49)                            | <b>&lt;0,0001</b> |
| <i>UDM na cidade de residência</i> |                                |                   |   |                   |
| Não                                | 1                              |                   | 1   |                   |
| Sim                                | 1,13 (1,00 – 1,28)             | 0,0550            | 1,14 (1,00 – 1,29)                            | <b>0,0504</b>     |
| <i>LT-CD4+ basal</i>               |                                |                   |   |                   |
| <200 céls/mm <sup>3</sup>          | 1                              |                   | 1   |                   |
| ≥200 céls/mm <sup>3</sup>          | 1,23 (1,10 – 1,39)             | <b>0,0004</b>     | 1,21 (1,08 – 1,37)                            | <b>0,0012</b>     |
| <i>TARV</i>                        |                                |                   |   |                   |
| TLE                                | 1                              |                   | 1   |                   |
| DTG+TL                             | 1,29 ( 1,16 – 1,43)            | <b>&lt;0,0001</b> | 1,29 (1,15 – 1,43)                            | <b>&lt;0,0001</b> |
| <i>Tempo até o início da TARV</i>  |                                |                   |   |                   |
| ≥120 dias                          | 1                              |                   | ---   | ---               |
| <120 dias                          | 1,13 (0,98 – 1,30)             | 0,1040            | ---   | ---               |

<sup>a</sup>Teste de Schoenfeld: valor-p = 0,1764



De acordo com o protocolo, na análise univariada somente idade ( $HR=0,84$ ;  $IC95\%$  0,68 - 1,03,  $p=0,0942$ ), carga viral ( $HR=1,51$ ;  $IC95\%$  1,20 - 1,88,  $p=0,0004$ ) e LT-CD4+ basal ( $HR=1,17$ ;  $IC95\%$  0,92 - 1,48,  $p=0,1960$ ) foram elegíveis para inclusão no modelo multivariado. Entretanto, nenhuma dessas variáveis se mantiveram ou se adequaram ao modelo final.

## 8 - DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado utilizando dados do Sistema Nacional de Monitoramento e Vigilância do HIV (SICLOM e SISCEL), permitindo avaliar a efetividade dos medicamentos da primeira linha de tratamento em PVHIV no cenário do mundo real. Nesta grande coorte de Minas Gerais, o perfil dos indivíduos iniciando a TARV é condizente com outros estudos realizados no Brasil, com predomínio do sexo masculino e idade de 30 a 49 anos (CASTRO *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2018; GRANGEIRO *et al.*, 2014; MEIRELES *et al.*, 2019). Maior proporção de homens iniciando com DTG+TL comparado ao TLE era esperada, tendo em vista as recomendações do Ministério da Saúde em relação aos danos potenciais da utilização do DTG em mulheres em período fértil sem uso de um contraceptivo eficaz (BRASIL, 2018a; ZASH; MAKHEMA; SHAPIRO, 2018).

Após a introdução do TLE (DFC), resultados positivos na supressão viral comparado a esquemas com múltiplos comprimidos ou doses já haviam sido observados nos seis primeiros meses da TARV, na capital de Minas Gerais (COSTA *et al.*, 2018). Entretanto, conforme observado neste estudo, após as modificações nas recomendações, houve maiores chances de supressão viral nos 12 primeiros meses da TARV quando utilizado esquemas estruturados com DTG comparados ao regime anterior. Meireles *et al.* (2019), também avaliaram a supressão viral em indivíduos que iniciaram a primeira linha de tratamento no Brasil, entre 2014 a 2017, e observaram uma maior proporção de CV <50 cópias/mL (90,5%) quando utilizado o DTG e com maiores chances de supressão viral comparada ao TLE [ $ORa = 1,56$  ( $IC95\%$  1,40 - 1,75) em ITT e  $ORa=1,75$  ( $IC95\%$  1,52 - 2,02), em análise conforme o protocolo]. Esses resultados corroboram os nossos achados em relação a superioridade do DTG, mesmo controlando a adesão. No entanto, observamos um declínio das chances de supressão em análise conforme o protocolo e uma menor proporção de supressão

viral com DTG (76,7%). Sugere-se que as diferenças observadas se devem as heterogeneidades da população HIV no Brasil e metodologias específicas, reforçando a importância das análises regionais a fim de identificar as peculiaridades de cada região.

Nós observamos que os indivíduos iniciando com DTG, tinham pior perfil imunológico e viral, mas apresentaram 18,6% a mais de supressão viral em ITT e 9,7% em análise conforme o protocolo. Uma diferença percentual menor vem sendo observada em ensaios clínicos randomizados, comparando regimes contendo DTG e EFV, de 6% a 7% (KOUANFACK *et al.*, 2019; VENTER *et al.*, 2019; WALMSLEY, *et al.*, 2013). No estudo ADVANCE, após 12 meses do início da TARV esquemas estruturados com DTG não se diferiram significativamente dos esquemas estruturados com TLE por ITT, apresentando proporções semelhantes quando analisado por protocolo (VENTER. *et al.*, 2019). Cabe ressaltar que, os ensaios clínicos podem propiciar melhores condições para a efetividade do tratamento comparado as condições subótimas presentes no cenário do mundo real.

Em nossa pesquisa as proporções de supressão viral, estiveram abaixo da expectativa da meta global (90% das PVHIV em uso da TARV alcancem a supressão viral), considerando o mais desejável clinicamente, CV <50 cópias/mL (BRASIL, 2017). Quando comparado a proporção de supressão CV <1.000 cópias/mL observamos um aumento da supressão geral de 16,7% quando em intenção de tratar e de 14,9% quando em análise conforme protocolo, sendo que proporções iguais ou acima de 90% só foram observadas quando controlado a adesão e as trocas. Os níveis de adesão permanecem sendo um desafio para a efetividade da TARV, sendo bem estabelecido na literatura sua influência positiva para a supressão viral (CASTRO *et al.*, 2018; LOUIS *et al.*, 2018; MEKURIA *et al.*, 2016). Entretanto, a baixa viremia aumenta o risco de falha virológica quando persistente, portanto esse parâmetro de supressão viral considerando CV <1.000 cópias/mL pode não indicar a ocorrência de sucesso terapêutico a longo prazo (FLEMING *et al.*, 2019; JOYA *et al.*, 2019). Um estudo realizado em PVHIV na África questiona a utilização deste limiar pela OMS, sugerindo que CV a partir de 200 cópias/mL pode ocasionar a falha terapêutica (ESBER *et al.*, 2019).

Neste estudo, aproximadamente 33% dos indivíduos iniciaram com LT-CD4+ <200 céls/mm<sup>3</sup>, mediana de 322 céls/mm<sup>3</sup>, diminuindo estatisticamente a cada ano, apesar da diminuição significativa do tempo pra iniciar a TARV. Grangeiro (2014)

avaliou 5.061 indivíduos que iniciaram a TARV no Brasil no período de 2003 a 2010 e a maioria já possuía alguma imunodeficiência grave, com LT-CD4+ basal  $\leq 200$  céls/mm<sup>3</sup>. De acordo com o Relatório de monitoramento clínico do HIV, foi observado no Brasil um aumento progressivo da mediana do LT-CD4+ basal entre 2009 a 2015, mantendo o valor após esse período de 387 céls/mm<sup>3</sup>, com uma ligeira queda no ano de 2017. Também houve redução de quase metade do tempo entre o primeiro exame de LT-CD4+ e o início da TARV, de 76 dias em 2015 para 40 dias em 2017 (BRASIL, 2019c). Entretanto, essa variável não é preditora do real tempo de infecção do indivíduo. Além de que, a ausência de melhorias nas contagens de LT-CD4+ basal observadas neste estudo e dos dados brasileiros, pode indicar que não houve progresso em relação ao diagnóstico precoce no período analisado.

Outras características basais que foram associadas com o alcance da supressão viral nos 12 primeiros meses da TARV foram o intervalo de tempo para iniciar o tratamento ( $< 120$  dias), baixo LT-CD4+ basal ( $< 200$  céls/mm<sup>3</sup>) e alta CV basal ( $\geq 100.000$  cópias/mL). Um estudo na África observou que indivíduos iniciando a TARV precocemente, considerando LT-CD4+ basal  $> 500$  céls/mm<sup>3</sup>, apresentaram menos mutações de resistência as drogas (DORWARD *et al.*, 2020). O início imediato da TARV está associado a melhor resposta terapêutica. Já foi observado que iniciar a TARV dentro de uma semana após a inscrição do atendimento a supressão viral foi atingida mais rapidamente (SSEBUNYA *et al.*, 2017). Outro estudo observou que, aqueles indivíduos que iniciaram a TARV em menos de 120 dias, contados a partir da primeira visita clínica, foram independentemente associados com o tempo até a supressão viral (HR: 1,6; IC 95%, 1,2 – 2,1) (TANIGUCHI *et al.*, 2013). Apesar de não observarmos associação significativa dessa variável no modelo final de Cox, observamos que as chances para a supressão viral aumentam em 1,48 vezes comparada aqueles que demoram 120 dias ou mais para iniciar a TARV. Nós também observamos que indivíduos com LT-CD4+  $\geq 200$  céls/mm<sup>3</sup> foram positivamente associados com a supressão viral (1,37 vezes) demonstrando que o baixo perfil imunológico do paciente antes de iniciar a TARV é um dos obstáculos para supressão viral, estando em alinhamento com outros estudos (JOSEPH DAVEY *et al.*, 2018; LOUIS *et al.*, 2018; MEIRELES *et al.*, 2019; MEKURIA *et al.*, 2016). Já CV basal  $< 100.000$  cópias/mL foi associada com a supressão viral em ITT e análise conforme o protocolo. Visto que, altos níveis de CV basal pode estar associados com a maior ocorrência de *blips*, aumentando o risco de falha virológica (SÖRSTEDT *et al.*, 2016).

Dependendo da classe de ARV utilizado, a CV basal poderá influenciar na efetividade terapêutica conforme observado pelo estudo NAMSAL, onde comparou a efetividade da TARV em pacientes virgens de tratamento utilizando DTG e EFV de 400 mg, encontrando menor proporção de supressão do DTG quando CV basal  $\geq 500.000$  cópias/mL (KOUANFACK *et al.*, 2019a). Neste estudo, 12,4% dos indivíduos possuíam alta viremia basal, com diminuição da proporção de supressão viral (59,3% com DTG+TL versus 45,5% com TLE,  $p=0,01$ ) e maior ocorrência de troca nos esquemas estruturados com EFV (17,6% versus 6,9%,  $p=0,004$ ). Portanto, talvez esse fato pode reforçar a maior toxicidade da TARV estruturada com EFV de 600 mg. Mesmo quando avaliado de forma geral, independente dos níveis de viremia basal, houve maior ocorrência de trocas nos indivíduos que iniciaram com TLE e esse fato deve ter influenciado para a sua associação negativa com a supressão viral quando analisado por ITT. As reações adversas indesejáveis podem levar a descontinuidade do uso da TARV, visto que a ocorrência desses efeitos são mais comuns com esquemas estruturados com EFV quando comparado ao DTG (MEIRELES *et al.*, 2019; VENTER, WILLEM *et al.*, 2019; WALMSLEY *et al.*, 2015). Em relação ao menor número de dispensações dos indivíduos que iniciaram com TLE, na capital de Minas Gerais, iniciou-se um estudo piloto a partir de janeiro de 2018 para a expansão da dispensação da TARV a cada 60 dias, onde estima-se que 7,7% dos indivíduos em uso deste esquema possam ter sido incluídos neste cronograma de dispensação.

Outra variável associada com a supressão viral, foi o local de residência. A proporção de indivíduos que conseguiram atingir a supressão viral foi na sua maioria aqueles em BH ou região metropolitana, comparado àqueles que residiam no interior ou em outros estados vizinhos ( $p=0,0079$ ), com uma estimativa de ORa 1,18 (IC95% 1,00 - 1,41). Quando avaliado o acesso das UDMs no município de residência observamos que o tempo mediano para atingir CV indetectável foi menor para aqueles que residiam em municípios que possuíam UDM (170 dias) comparado àqueles que residiam em municípios sem UDM (183 dias),  $p=0,0899$ . No modelo multivariado, a ocorrência da supressão nos 6 primeiros meses, quando na presença de UDM no município de residência esteve associada a 1,14 vezes a taxa daqueles que não possuíam UDM, entretanto essa variável não se demonstrou estatisticamente significativa no modelo final [ORa =1,14 (IC95% 1,00 - 1,29)]. O local de moradia e história de situação de rua podem influenciar no processo de retenção, adesão e supressão sustentada, ocasionada pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde.

Aqueles que moram na zona rural ou em trajetória de rua têm menores chances de supressão da CV (NWANGWU-IKE *et al.*, 2019; SHEEHAN *et al.*, 2017; WAINWRIGHT *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2017).

Alguns estudos observam que mulheres e indivíduos mais velhos possuem maior chances de atingir a supressão viral (HAILU *et al.*, 2018; JOSEPH DAVEY *et al.*, 2018; LOUIS *et al.*, 2018). Apesar de não observarmos essa associação nos 12 primeiros meses, indivíduos do sexo feminino e  $\leq 35$  anos foram mais propensos em atingir mais rápido a supressão viral nos seis primeiros meses. Agaba *et al.* (2017), observaram que indivíduos com idade  $\geq 50$  anos de idade apresentaram melhor resposta na supressão viral comparada com indivíduos entre 15 a 49 anos, mas com diferenças significativas na proporção de supressão somente 48 meses após o início do tratamento. Também observaram que homens e indivíduos mais novos foram mais propensos a perda de seguimento. Conforme dados de monitoramento clínico do HIV no Brasil, apesar dos últimos anos o Brasil progredir na adesão ao tratamento, ainda há maior perda de segmento nos indivíduos entre 18 a 24 anos e a adesão tem sido insuficiente nas mulheres comparada aos homens, tendo melhores resultados em indivíduos mais velhos (BRASIL, 2019c). Sugerimos que por esse motivo não foi observado a associação dessas variáveis com o desfecho.

Observamos que, os indivíduos que iniciaram com DTG, conseguiram atingir de forma mais rápida a supressão viral quando avaliado por ITT ( $p < 0,0001$ ) e tiveram mesmo tempo dos regimes com EFZ, quando avaliado os indivíduos com o mesmo nível de adesão e que mantiveram a TARV ( $p = 0,2740$ ). Outros estudos retrospectivos também avaliam o tempo até a supressão viral, entretanto, não avaliaram a utilização de esquemas estruturados com DTG (ALI; YIRTAW, 2019; SNIPPENBURG *et al.*, 2017; TOREN *et al.*, 2016; MEDLAND *et al.*, 2017). Um estudo realizado por Jacobson and Ogbuagu (2018), observaram menor tempo para a ocorrência da supressão nos indivíduos que iniciaram com esquemas estruturados com INI, quando comparado aos que iniciaram com ITRNN (60 dias versus 137,  $p < 0,01$ ) considerando CV  $< 50$  cópias/mL em análise por protocolo. Já em um ensaio clínico randomizado, observa-se que os indivíduos conseguiram atingir níveis indetectáveis de CV em aproximadamente 28 dias utilizando esquemas com DTG e 84 dias com EFZ (WALMSLEY *et al.*, 2013), ou seja, suprimiram mais rapidamente quando comparado aos estudos anteriores de delineamento retrospectivo. Portanto, o tempo até a

supressão viral deve ser avaliado com cautela, devido não refletir o momento exato que a CV se tornou indetectável.

De acordo com o último Boletim epidemiológico de 2019, Minas Gerais foi o estado que obteve a menor taxa de detecção de PVHIV (11,6 casos / 100.000 habitantes), sendo notificados 8.224 pacientes considerando os registros no SINAN, declarados no SIM (Sistema de Informação sobre mortalidade) e registrados no SICLOM/SISCEL no período de 2015 a 2017 (BRASIL, 2019a). Neste mesmo período 14.171 PVHIV iniciaram a TARV em Minas Gerais, conforme dados do SICLOM (BRASIL, 2019c), sendo este número bem superior aos registros de notificações. Conforme dados deste estudo, observamos que 93,4% (n=13.234) iniciaram com esquemas estruturados com DTG ou EFZ. Entretanto, aproximadamente 40% destes indivíduos não possuíam exames laboratoriais nos períodos necessários para análise. Sugere-se que parte dessa perda se deve à falta de informações laboratoriais dos indivíduos que fazem acompanhamento na rede suplementar, além de outros fatores, tais como, abandono, falta de retenção ou até a não obrigatoriedade do exame CV para iniciar a TARV.

Os indivíduos que mantiveram a TARV inicial e suprimiram, tiveram uma mediana de 12 retiradas ao ano, o que condiz com o tempo mínimo de dispensação de TARV disponibilizada pelo Ministério da Saúde. Já aqueles que não alcançaram CV <50 cópias/mL, uma mediana de 11 retiradas ao ano foi suficiente para alcançar CV <1.000 cópias/mL e de 8 retiradas para obter níveis de CV  $\geq 1.000$  cópias/mL. Alcançar os 90% de supressão nos indivíduos em tratamento, não é uma tarefa fácil, visto que já foi demonstrado que mesmo com alta retenção ao tratamento e suporte da adesão, a margem de supressão almejada pode não ser atingida (KUNZWEILER *et al.*, 2018). Entender os fatores que impedem o seu alcance é fundamental para a criação de novas estratégias para atingir aquele objetivo e destarte reduzir a transmissão do HIV, além do monitoramento e assistência contínua mesmo nos países que já alcançaram a meta global (MARUKUTIRA *et al.*, 2018). Para atingir CV <50 cópias/mL, deve-se avaliar de forma minuciosa as condições clínicas/socioeconômicas das PVHIV, da sua aceitação ao tratamento de uma doença crônica e dos possíveis efeitos adversos, a fim de proporcionar a essas qualidade de vida a longo prazo (EACS, 2019). Iniciar com INI, tem suas vantagens, principalmente em relação a maior barreira genética e menos efeitos adversos, entretanto, seu uso ainda tem algumas restrições. E o não comprometimento em realizar corretamente o

tratamento, não impede a ocorrência de resistência adquirida às drogas e conseqüentemente, sua transmissão a outros indivíduos (AHMED *et al.*, 2018; TZOU *et al.*, 2020). Portanto, reforça-se a importância da implantação regional e local de campanhas para um diagnóstico precoce, do suporte e acompanhamento da adesão e retenção do indivíduo nos serviços de saúde.

Dentre as limitações deste estudo, está o tempo de avaliação dos exames de CV não terem sido uniformes, pelo fato de se tratar de uma coorte histórica. As bases de dados fornecidas pelo Ministério da Saúde não possuem informações sobre os motivos que levaram às alterações nos esquemas ARV e a quantidade de frascos dispensados, não sendo possível fazer uma análise de trajetória para avaliar, com maior acurácia, a adesão dos pacientes. Além disso, ressalta-se a indisponibilidade de informações laboratoriais dos pacientes que fazem acompanhamento na rede suplementar de saúde, que podem limitar a real estimativa da proporção de supressão viral em Minas Gerais.

## **9 – CONCLUSÃO**

O presente estudo observou que no estado de Minas Gerais, após a introdução do DTG na primeira linha de tratamento, houve um aumento nas chances de atingir a supressão viral e de forma mais rápida, quando comparadas aos esquemas estruturados com EFV na análise em intenção de tratar. Todavia, quando controlado a adesão e a manutenção da prescrição inicial, o tempo para o alcance da supressão viral foi o mesmo em ambos os regimes, mas com manutenção da superioridade dos regimes com DTG. Entretanto, os resultados obtidos estiveram abaixo da proporção esperado para o alcance da meta global, quando se almeja alcançar CV a níveis indetectáveis.

Diante dos dados apresentados, novos estudos são necessários para avaliar prospectivamente a efetividade dos esquemas de primeira linha na prática clínica em longos períodos e que também abranjam PVHIV da rede suplementar. Sugerimos também, reforço do monitoramento dos cuidados contínuos às PVHIV, em nível regional, a fim de identificar as reais problemáticas que impeçam o tratamento adequado, de forma a intervir em prol da melhoria da qualidade de vida, retenção e adesão desses indivíduos aos serviços de saúde.

## REFERÊNCIAS

- AGABA, Patricia A. *et al.* Treatment Outcomes Among Older Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in Nigeria. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 4, n. 2, p. 1-9, 2017.
- AHMED, N. *et al.* Development of the R263K Mutation to Dolutegravir in an HIV-1 Subtype D Virus Harboring 3 Class-Drug Resistance. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 6, n. 1, p. 3–5, 2018.
- ALI, Jemal Hassen; YIRTAW, Tewodros Getinet. Time to viral load suppression and its associated factors in cohort of patients taking antiretroviral treatment in East Shewa zone, Oromiya, Ethiopia, 2018. *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 1084, p. 1–6, 2019.
- ALVES, Diana Neves. *et al.* Uso do Coding Causes of Death in HIV na classificação de óbitos no Nordeste do Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 51, 88, p. 1-9, 2017.
- ARRUDA, Monica B *et al.* Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet ): a survey of treatment-naive individuals. *J Int AIDS Soc*, v. 21, n. 3, p. 1–8, 2018.
- BANDEIRA, Antônio C.P.C.S. *et al.* Antiretroviral changes during the first year of therapy. *Assoc Med Bras*, v. 63, n. 7, p. 606-612, 2017.
- BELLO, Kathryn J *et al.* Factors associated with 10 years of continuous viral load suppression on HAART. *BMC Infectious Diseases*, v.16, n. 351, p. 1–8, 2016.
- BLACK, Vivian; SCHWARTZ, Sheree R. Issues about periconception use of dolutegravir are reminiscent of early concerns about efavirenz. *The Lancet HIV*, v. 5, n. 12, p. e732–e736, 2018.
- BRANSON, Bernard M. *et al.* Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *Centers for Disease Control*, v. 55, p. 1–26, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids | 2019**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-70, 2019a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>>. Acesso em: 27 dez. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Tratamento para o HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: <[http://azt.aids.gov.br/documentos/NOVO\\_SOLICITAÇÃO\\_TRATAMENTO\\_NOV2019.pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/NOVO_SOLICITAÇÃO_TRATAMENTO_NOV2019.pdf)>. Acesso em: 15 out. 2019.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Relatório de monitoramento clínico do HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-121, 2019c. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>>. Acesso em: 28 dez. 2019.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-412, 2018a. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 04 mai. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico Hiv aids 2018**. Brasília: Ministério da Saúde, v. 49, n. 53, p. 1-65, 2018b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>>. Acesso em: 01 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das de IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Relatório de monitoramento clínico do hiv**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-139, 2018c. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2018>>. Acesso em: 16 fev.2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Indicadores e dados básicos de monitoramento clínico de HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018d. Disponível em: <<http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>>. Acesso em: 11 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa nº 10/2018 - DIAHV/SVS/MS - **Recomendações sobre o uso do dolutegravir**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018e. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/pt-br/aceso\\_a\\_informacao/legislacao](http://www.aids.gov.br/pt-br/aceso_a_informacao/legislacao)>. Acesso em: 07 nov. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-48, 2017. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/manual-tecnico-de-elaboracao-da-cascata-de-cuidado-continuo>>. Acesso em: 03 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-227, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-217, 2013. Disponível em: < [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_manejo\\_hiv\\_adultos.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf)>. Acesso em: 13 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: Coletânea de Estudos do Projeto ATAR**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-408, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos**

**Infectados pelo HIV.** Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-244, 2008. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes\\_terapia\\_adultos\\_infectados\\_manual.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_terapia_adultos_infectados_manual.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2018.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids **Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004.** Brasília: Ministério da Saúde, p.1-61, 2004. Disponível em: < <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06consenso.pdf>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV - 2001.** Brasília: Ministério da Saúde, p. 1–31, 2001. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/id\\_4918.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/id_4918.pdf)>. Acesso em: 22 abr. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV - 2000.** Brasília: Ministério da Saúde, p. 1–30, 2000. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/25579229-Atualizacao-das-recomendacoes-para-tratamento-da-co-infeccao-hiv-tuberculose-em-adultos-e-adolescentes-ministerio-da-saude-2000.html>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e aids. Política Nacional de DST / aids. **Princípios, diretrizes e estratégias.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, p. 1-90, 1999. Disponível em: < [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03\\_17.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_17.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Guia de Condutas Terapêuticas em HIV/Aids - 1996.** Brasília: Ministério da Saúde, p. 1–31, 1996.

BRITO, Monique Araújo. Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV- 1: enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v.32, n.2, p. 159-168, 2011.

BRODER, Samuel. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *NIH Public Access. Antiviral Res*, v. 85, n. 1, p. 1–38, 2010.

BROJAN, Lucas Eduardo Fedaracz *et al.* Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo , v. 18, p. 1-7, 2020 .

CARDOSO, Sandra W *et al.* Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Research and Therapy*, v. 11, n. 1, p. 1-29, 2014.

CASTRO, Sybelle de Souza *et al.* HIV/AIDS case definition criteria and association between sociodemographic and clinical aspects of the disease reported in the State of Minas Gerais from 2007 to 2016. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 51, n. 4, p. 427–435, 2018.

CAVALCANTE, Giuliana Ignácio Teixeira *et al.* HIV antiretroviral drug Efavirenz induces anxiety-like and depression-like behavior in rats: evaluation of neurotransmitter alterations in the striatum. *European Journal of Pharmacology*, v. 799, p. 7–15, 2017.

CESCON, A M *et al.* Factors associated with virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy in a multi-site Canadian cohort. *HIV Medicine*, v. 12, p. 352–360, 2011.

CHEN, Meling *et al.* Gender differences in outcomes of antiretroviral treatment among HIV-infected patients in China: a retrospective cohort study, 2010—2015. *Acquir Immune Defic Syndr*, v.76, n. 3, p. 281-288, 2017.

COELHO, Luana Portes Ozorio *et al.* Prevalence of HIV - 1 transmitted drug resistance and viral suppression among recently diagnosed adults in São Paulo, Brazil. *Arch Virol*, v.164, n.3, p. 699-706, 2018.

COSTA, Juliana De Oliveira *et al.* Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. *Revista de Saúde Pública*, v. 52, n. 87, p. 1-13, 2018.

COUTINHO, Maria Fernanda Cruz; O'DWYER, Gisele; FROSSARD, Vera. Tratamento antirretroviral: adesão e a influência da depressão em usuários com HIV/Aids atendidos na atenção primária. *Saúde em Debate*, v. 42, n. 116, p. 148–161, 2018.

CROXFORD. S. *et al.* Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet*, v.2, p. e35-e46, 2017.

CRUZ, Maria L S *et al.* Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy : results of a multicenter study &. *Jornal de Pediatria*, v. 90, n. 6, p. 563–571, 2014.

CUNICO, Wilson; GOMES, Claudia R. B.; VELLASCO JUNIOR, Walcimar T. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Quím. Nova* [online], v.31, n.8, p.. 2111-2117, 2008.

DHHS. *Department of Health and Human Service. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. AIDS INFO. 2017*

DOLLING, David I *et al.* The virological durability of first-line ART among HIV-positive adult patients in resource limited settings without virological monitoring: a retrospective analysis of DART trial data. *BMC Infectious Diseases*, v. 17, n. 160, p. 1–10, 2017.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; SARACENI, Valéria; LEAL, Maria do Carmo. Notificação da infecção pelo HIV em gestantes: estimativas a partir de um estudo nacional. *Revista de Saúde Pública*, v. 52, p. 43, 2018.

DORWARD, Jienchi *et al.* Short Communication: Early Antiretroviral Therapy Is Associated with Better Viral Suppression and Less HIV Drug Resistance after Implementation of Universal Treatment in South Africa. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 36, n. 4, p. 297–299, 2020.

DUANI, Helena; ALEIXO, Agdemir Waleria; TUPINAMBÁS, Unai. Trends and predictors of HIV-1 acquired drug resistance in Minas Gerais , Brazil : 2002 – 2012. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 2, p. 148–154, 2017.

EACS. European Aids Clinical Society. Guidelines. v. 10., p. 0–122, 2019. Disponível

em: <[https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf)>. Acesso em: 02 jan. 2020.

ESBER, Allahna *et al.* Persistent low level viremia predicts subsequent virologic failure. Is it time to change the 3rd 90? *Clinical Infectious Diseases*, v. 69, n. 5, p. 23–27, 2019.

FARMER, Aaron *et al.* Factors associated with HIV viral load ‘blips’ and the relationship between self-reported adherence and efavirenz blood levels on blip occurrence: A case-control study. *AIDS Research and Therapy*, v. 13, n. 16, p. 1–8, 2016.

FERREIRA, Ana Cristina G *et al.* Transmitted drug resistance in patients with acute / recent HIV infection in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 4, p. 396–401, 2017.

FERREIRA, João Leandro Paula *et al.* Transmitted drug resistance among people living with HIV/aids at major cities of Sao Paulo State, Brazil. *Advances in Virology*, v. 2013., n. 878237, p. 1-7, 2013

FERREIRA, Roberta Costa Santos; RIFFEL, Alessandro; SANT'ANA, Antônio Euzébio Goulart. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. *Quim Nova*, v. 33, n. 8, 1743-1755, 2010.

FLEMING, Julia *et al.* Low-level viremia and virologic failure in persons with HIV infection treated with antiretroviral therapy. *Aids*, v. 33, n. 13, p. 2005-2012, 2019.

GHYS, Peter D. *et al.* Epidemiological metrics and benchmarks for a transition in the HIV epidemic. *PLoS Med*, v.15, n.10, p. 1-10, 2018.

GRANGEIRO, Alexandre *et al.* The HIV-Brazil Cohort Study : Design , Methods and Participant Characteristics. *Plos One*, v. 9, n. 5, p. 1-10, 2014.

GRECO, Dirceu Bartolomeu. Thirty years of confronting the Aids epidemic in Brazi , 1985-2015. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, n. 5, p. 1553–1564, 2016.

GUBAVU, Camelia *et al.* Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.71, n.4, p. 1046–1050, 2016.

HAILU, Genet Gebrehiwet *et al.* Virological and immunological failure of HAART and associated risk factors among adults and adolescents in the Tigray region of Northern Ethiopia. *PLoS Medicine*, v. 30, p. 1–17, 2018.

HO, Zheng Jie Marc *et al.* Using a HIV registry to develop accurate estimates for the HIV care cascade – the Singapore experience. *Journal of the International AIDS Society*, v. 22, n. 7, p. 1-8, 2019.

HOCQUELOUX, Laurent *et al.* Dolutegravir Monotherapy Versus Dolutegravir / Abacavir / Lamivudine for Virologically Suppressed People Living With Chronic Human Immunodeficiency Virus Infection : The Randomized Noninferiority MONotherapy of TiviCAY Trial. *Clinical Infectious Diseases*, v.69, n.9, p. 1498–1505, 2019.

HOFFMANN, Christian *et al.* Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Medicine*, v. 18, n. 1, p. 56–63, 2017.

IAS-USA. 2019-Drug-Resistance-Mutations-Figures. *Topics in Antiviral Medicine*, v. 27, n. 3, 2019.

IMAZ, Arkaitz *et al.* Effectiveness of efavirenz compared with ritonavir- boosted protease-inhibitor-based regimens as initial therapy for patients with plasma HIV-1 RNA above 100,000 copies/ml. *Antiviral Therapy*, v. 19, p. 569–577, 2014.

JACOBSON, Karen; OGBUAGU, Onyema. Integrase inhibitor-based regimens result in more treatment-naïve human immunodeficiency rapid virologic suppression rates among virus-infected patients compared to non- nucleoside and protease inhibitor-based regimens in a real-world clinical setting: A retrospective cohort study. *Medicine*, v. 97, n. 43, p. 1-5, 2018.

JOSEPH DAVEY, D *et al.* Factors associated with recent unsuppressed viral load in HIV-1-infected patients in care on first-line antiretroviral therapy in South Africa. *International Journal of STD and AIDS*, v. 29, n. 6, p. 603–610, 2018.

JOYA, Christie *et al.* Persistent Low-Level Viremia while on Antiretroviral Therapy is an Independent Risk Factor for Virologic Failure. *Clinical Infectious Diseases*, v. 69, n. 12, p. 2–31, 2019.

KANTERS, Steve *et al.* Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet HIV*, v. 3, n. 11, p. e510–e520, 2016.

KOUANFACK, Charles; *et al.* Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz– Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *The New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 9, p. 1–11, 2019.

KUNZWEILER, Colin P. *et al.* Factors associated with viral suppression among HIV-positive Kenyan gay and bisexual men who have sex with men. *AIDS care*, v. 30, p. S76–S88, 2018.

LACAZ, Carlos da Silva; MARTINS COSTA, José Eduardo; MARTINS, Eduardo Lacaz. **Aids sida**. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 1990.

LIGNANI JUNIOR, Luiz; GRECO, Dirceu Bartolomeu; CARNEIRO, Mariangela. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Rev.Saúde Pública* [online]. v.35, n.6, p. 495-501. 2001.

LOHSE, Nicolai. The Road to Success Long-term prognosis for persons living with HIV in Denmark -time trends and risk factors. *DANISH MEDICAL JOURNAL*, p. 1–36, 2016.

LOPES, Max Igor Banks Ferreira. Tratando HIV no futuro: novas drogas antirretrovirais. *BJID Educação Médica Continuada*, v. 2, n. 3, p. 91–95, 2016.

LOUIS, Frantz Jean *et al.* Virologic outcome among patients receiving antiretroviral therapy at five hospitals in Haiti. *PLoS ONE*, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2018.

MACHADO, Paulo R.L. *et al.* Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p.647-664, 2004.

MARKS, Gary *et al.* Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: Implications for HIV prevention programs. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 39, n. 4, p. 446–453, 2005.

MARUKUTIRA, Tafireyi *et al.* A tale of two countries : progress towards UNAIDS 90-

90-90 targets in Botswana and Australia. *Journal of the International AIDS Society*, v. 21, n. e, p. 1–6, 2018.

MAX, Blake; VIBHAKAR, Sonia. Dolutegravir: a new HIV integrase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Future Virology*, v.9, n.11, p. 967-978, 2014.

MEDLAND, Nicholas A *et al.* Time from HIV infection to virological suppression: dramatic fall from 2007-2016. *Aids*, v. 31, n. 17, p. 2377-2385, 2017.

MEINERS, Constance Marie Milward de Azevedo. Patentes farmacêuticas e saúde pública : desafios à política brasileira de acesso ao tratamento Pharmaceutical patents and public health : challenges for the Brazilian antiretroviral treatment policy. *Cadernos de Saude Publica*, v. 24, n. 7, p. 1467–1478, 2008.

MEIRELES, Mariana Veloso *et al.* Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy. *Aids*, v. 33, n. 10, p. 1663–1668, 2019.

MEKURIA, Legese A *et al.* High level of virological suppression among HIVinfected adults receiving combination antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia. *Antiviral Therapy*, v. 21, n. 5, p. 385–396, 2016.

MELO, Eduardo Borges; BRUNI, Aline Thaís; FERREIRA, Márcia Miguel Castro. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 29, n. 3, p. 555-562, 2006 .

MIRANDA, Wenislayne de Araújo *et al.* A predictive model for retention in specialized HIV/AIDS care. *Cadernos de Saude Publica*, v. 34, n. 10, p. 1–11, 2018.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

NICHIATA, Lúcia Yasuko Izumi; SHIMA, Hisako; TAKAHASHI, Renata Ferreira. Buscando a compreensão do enfrentamento da aids no Brasil. *Rev Latino-am. enfermagem*, v. 3, n. 1, p. 149–158, 1995.

NWANGWU-IKE, Ndidi *et al.* HIV Diagnoses and Viral Suppression Among US Women in Rural and Nonrural Areas, 2010–2017. *The Journal of Rural Health*, v. 36, n.2, p. 217–223, 2019.

O'CONNOR, Jemma *et al.* Durability of viral suppression with first-line antiretroviral therapy in patients with HIV in the UK: an observational cohort study. *The Lancet HIV*, v. 4, n. 7, p. e295–e302, 2017.

PALMER, Alexis *et al.* Viral suppression and viral rebound among young adults living with HIV in Canada. *Medicine*, v. 97, n. 22, p. 1-10, 2018.

PALMISANO, Lucia; VELLA, Stefano. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super sanita*, v. 47, n. 1, p. 51–59, 2011.

PEREIRA, G. *et al.* No occurrences of neural tube defects among 382 women on dolutegravir at pregnancy conception in Brazil. In: CONFERÊNCIA IAS 2019. 2019. Disponível em: < <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4991>>. Acesso em: 05 jan. 2020.

PÉREZ-ELÍAS, Maria Jesus *et al.* Observational Study to Evaluate Clinical Outcomes After First-Line Efavirenz- or Lopinavir-Ritonavir-Based HAART in Treatment-Naive Patients. *International Association of Physicians in AIDS Care*, v. 8, n. 5, p. 308–313,

2009.

POLSKY, B.W.; CLUMECK N. **HIV and AIDS**. London, UK: Mosby-Wolfe; 1999

ROJAS, Jhon *et al.* Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, n. 7, p. 1–7, 2016.

RUSINE, John *et al.* Low Primary and Secondary HIV Drug-Resistance after 12 Months of Antiretroviral Therapy in Human Immune-Deficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Individuals from Kigali, Rwanda. *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. 1-10, 2013.

SAAG, Michael S. *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*, v. 320, n. 4, p. 379–396, 2018.

SAUDERS, P *et al.* Does gender or mode of HIV acquisition affect virological response to modern antiretroviral therapy ( ART )? *HIV Medicine*, v. 17, n.1, p. 18–27, 2016.

SAX, Paul E *et al.* Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*, p. 1–11, 2019.

SHEEHAN, Diana M. *et al.* Retention in HIV Care and Viral Suppression: Individual- and Neighborhood-Level Predictors of Racial/Ethnic Differences, Florida, 2015. *AIDS Patient Care and STDs*, v. 31, n. 4, p. 167–175, 2017.

SICLOM. *Concurso Inovação na Gestão Pública Federal*. Disponível em: <<https://repositorio.enap.gov.br/bitstream/1/262/1/054> - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais - Siclom.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2019.

SNIPPENBURG, W Van *et al.* Factors associated with time to achieve an undetectable HIV RNA viral load after start of antiretroviral treatment in HIV-1-infected pregnant women. *Journal of Virus Eradication*, v. 3, p. 34–39, 2017.

SÖRSTEDT, Erik *et al.* Viral blips during suppressive antiretroviral treatment are associated with high baseline HIV-1 RNA levels. *BMC Infectious Diseases*, v. 16, n. 305, p. 1–9, 2016.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora; ALMEIDA, Mauro Vieira.. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Quím. Nova* [online], v.26, n.3, p. 366-372, 2003.

SSEBUNYA, Rogers. *et al.* Antiretroviral therapy initiation within seven days of enrolment : outcomes and time to undetectable viral load among children at an urban HIV clinic in Uganda. *BMC Infectious Diseases*, v. 17, n. 439, p. 1–8, 2017.

TANIGUCHI, Toshibumi *et al.* Efavirenz outperforms boosted atazanavir among treatment-naïve HIV-1-infected persons in routine clinical care. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, v. 12, n. 2, p. 138–141, 2013.

TANIGUCHI, Toshibumi *et al.* Transmitted drug-resistant HIV type 1 remains prevalent and impacts virologic outcomes despite genotype-guided antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 28, n. 3, p. 259–64, 2012.

TANUMA, Junko *et al.* Long-term viral suppression and immune recovery during first-line antiretroviral therapy : a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam. *J Int AIDS Soc*, v. 20, n. e25030, p. 1–8, 2017.

TESTA, Elaine cerqueira *et al.* Análise das reações adversas ao Efavirenz em pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica. *Rev. Bras. Farm.*, v. 90, n. 1, p. 81–85, 2009.

TOREN, Katelynne Gardner *et al.* Time From HIV Diagnosis to Viral Load Suppression : 2007 – 2013. *Sex Transm Dis*, v. 43, n. 1, p. 34–40, 2016.

TZOU, Philip L *et al.* Integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-resistance mutations for the surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance 1. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 75, n. October 2019, p. 170–182, 2020.

UNAIDS. DATA 2019. Geneva: Unaid, p. 1-471, 2019. Disponível em: <[https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf)>. Acesso 03 jan. 2020.

UNAIDS. UNAIDS Data 2018. Geneva: Unaid, p. 1–376, 2018a. Disponível em: <[https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaids-data-2018\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf)>. Acesso em: 04 nov. 2019.

UNAIDS. Undetectable = Untransmittable: Public Health and HIV Viral Load Suppression. Geneva, 2018b. Disponível em: <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/undetectable-untransmittable\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/undetectable-untransmittable_en.pdf)>. Acesso em: 22 dez. 2019.

UNAIDS. Ending AIDS: Progress Towards the 90-90-90 targets. Geneva: Unaid, p. 1-196, 2017. Disponível em: <[https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/Global\\_AIDS\\_update\\_2017\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf)>. Acesso em: 01 jun. 2018.

UNAIDS. 90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS. Geneva: Unaid, p. 1-38, 2015. Disponível em: <[https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en\\_0.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf)>. Acesso em: 07 out. 2018.

VENTER, Willem D.F. *et al.* Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 9, p. 803–815, 2019.

WAINWRIGHT, Jacob J.; *et al.* Socioeconomic, Behavioral, and Clinical Characteristics of Persons Living with HIV Who Experience Homelessness in the United States, 2015–2016. *AIDS and Behavior*, v.24, n.6, p. 1701-1708, 2019.

WALMSLEY, Sharon *et al.* Dolutegravir Plus Abacavir / Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients : Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *Acquir Immune Defic Syndr*, v. 70, n. 5, p. 1–3, 2015.

WANG, Yali; CLERCQ, Erik; LI, Guangdi. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 15, n.10, 2019.

WHO. Considerations for developing a monitoring and evaluation framework for viral load testing. Technical update. Geneva: World Health Organization, p. 1-52, 2019a. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324745/WHO-CDS-HIV-19.5-eng.pdf>>. Acesso em: 01 jan. 2020.

WHO. *HIV Drug Resistance Report*. Geneva: World Health Organization, p. 1-56, 2019b. Disponível em: < <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report->



2019/en/>. Acesso em: 30 ago. 2019.

WHO. *Hiv Drug Resistance Report 2017 Trends Quality Action*. Geneva: World Health Organization, p. 1-68, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255896/9789241512831-eng.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2019.

WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach— second edition. Geneva: World Health Organization, p.1-429, 2016. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf;jsessionid=A3A7EAE422364EB2A1DB5D50CAD1D105?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=A3A7EAE422364EB2A1DB5D50CAD1D105?sequence=1)>. Acesso em: 12 jan. 2018.

WHO. WHO HIV Drug Resistance Report 2012. Geneva: World Health Organization, p. 1-84, 2012. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75183/1/9789241503938\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75183/1/9789241503938_eng.pdf)>. Acesso em: 25 mai. 2018.

WOHL, David *et al.* Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir,. *Patient*, v. 11, n. 5, p. 561–573, 2018.

YAGURA, Hiroki. *et al.* Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough conc. *BMC Infect Dis*, v.17, n. 622, p.1-8, 2017.

YEE, Jessica ; PREUSS, Charles V. Efavirenz. StatPearls [Internet]. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542316/>>. Acesso em: 02 mar. 2020.

ZARAGOZA-MACIAS, Elias. *et al.* Predictors of success with highly active antiretroviral therapy in an antiretroviral-naive urban population. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 26, n. 2, p. 133–138, 2010.

ZASH, Rebecca; MAKHEMA, Joseph; SHAPIRO, Roger L. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *New England Journal of Medicine*, p. 1–2, 2018.

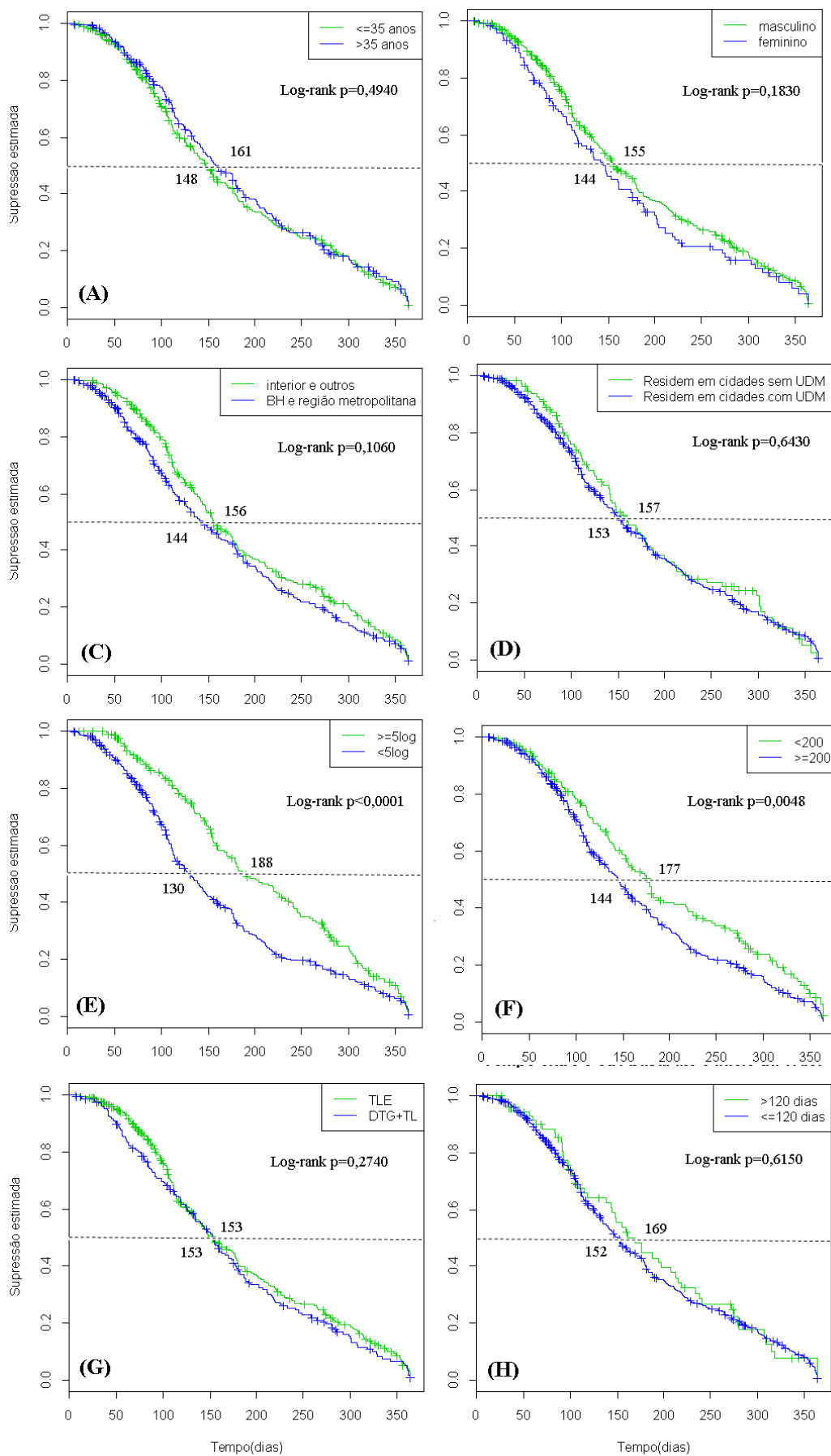
ZUO, Zhongbao *et al.* Drug Resistance and Virological Failure among HIV-Infected Patients after a Decade of Antiretroviral Treatment Expansion in Eight Provinces of China. *PLoS ONE*, v. 11, n. 12, p. 1-13, 2016.

## ANEXO I

| Autor/Estudo, Ano; Local  | Desenho do estudo   | Tamanho amostral e TARV utilizada                      | Início e acompanhamento do estudo; desfecho;                    | Principais resultados   |
|---|---|--|---|---|
| SINGLE, 2015; América do Norte, Europa e Austrália  | Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo cego, não inferioridade | n=883;<br>DTG+ABC+3TC<br>vs.<br>EFZ+TDF+FTC            | 1 de fevereiro a 13 junho de 2011; 48 semanas; <50 cópias/mL    | Superioridade do DTG, com menos descontinuações devido a efeitos adversos, diferenças estatisticamente significativas           |
| NAMSAL, 2019; Camarões  | Aberto, randomizado, fase 3                                       | n=613;<br>DTG+TL vs. EFZ 400mg + TL                    | Julho de 2016 a agosto 2017; 48 semanas; <50 cópias/mL          | Maior proporção de supressão com o EFZ 400mg quando CV basal ≥500.000 cópias/mL; sem diferenças estatisticamente significativas |
| ADVANCE, 2019; Sul da África  | Aberto, randomizado, fase 3                                       | n=1053;<br>DTG+FTC/TAF vs. DTG+FTC/TDF vs. EFZ/FTC/TDF | Fevereiro de 2017 a Maio de 2018; até 48 semanas; <50 cópias/mL | Proporção semelhante de supressão do grupo padrão com os demais regimes quando em análise por protocolo                         |
| Meireles et al. 2019; Brasil;   | Coorte retrospectiva  | n=107647;<br>TLE vs. DTG/TL                            | Janeiro de 2014 a junho de 2017; até 365 dias; <50 cópias/mL    | Maior chances de suprimir com DTG, mesmo em análise por protocolo   |
| Fonte: SINGLE - Walmsley et al. 2013; NAMSAL - Kouanfack et al. 2019; ADVANCE - Venter et al. 2019. |   |  |   |   |

## ANEXO II

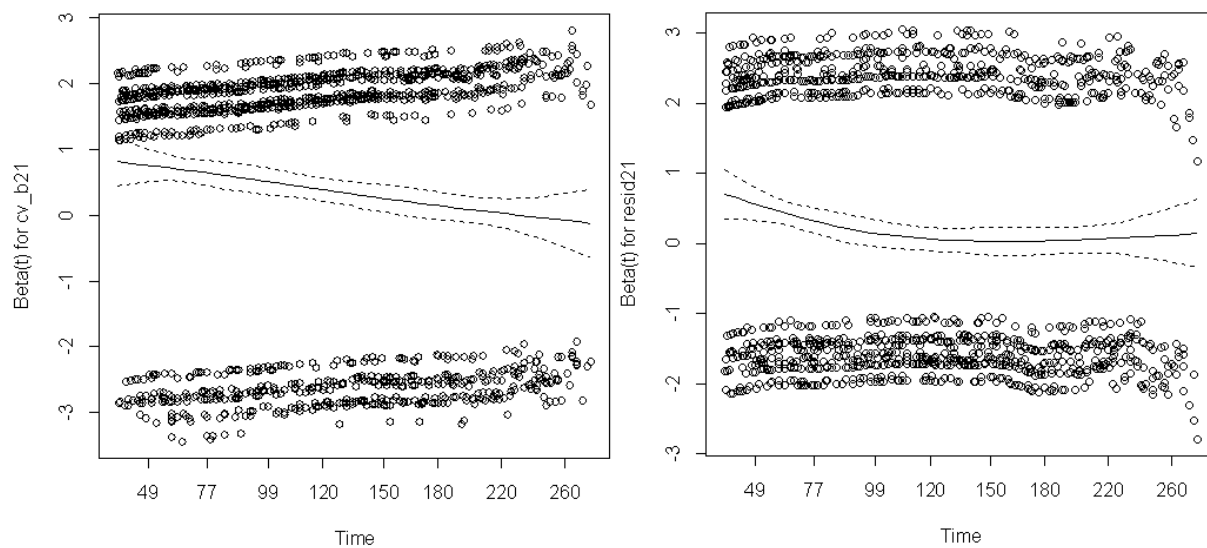
Curva de sobrevivência livre de supressão viral em PVHIV, conforme o protocolo



### ANEXO III

Análise gráfica das variáveis que violam o pressuposto de proporcionalidade

Carga viral e Local de residência



Teste de proporcionalidade global fornecido pela função que calcula o resíduo de Schoenfeld teve um valor- $p < 0,01$

## ANEXO IV

Análise gráfica das variáveis que não violaram o pressuposto de proporcionalidade

