



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**LUCIELMO FAUSTINO SOUZA**

**CARACTERIZAÇÃO DAS TROCAS DE DOLUTEGRAVIR NA TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL INICIAL**

**FORTALEZA**

**2022**

LUCIELMO FAUSTINO SOUZA

CARACTERIZAÇÃO DAS TROCAS DE DOLUTEGRAVIR NA TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL INICIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Anástacio de Queiroz Sousa.

Coorientador: Prof. Dr. Érico Antonio Gomes de Arruda

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S239c Souza, Lucielmo Faustino.  
Caracterização das trocas de dolutegravir na terapia antirretroviral inicial / Lucielmo Faustino Souza. –  
2022.  
41 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Patologia, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa.  
Coorientação: Prof. Dr. Érico Antônio Gomes de Arruda.
1. Vírus da imunodeficiência humana. 2. Tratamento antirretroviral. 3. Inibidores de integrase de HIV.  
I. Título.

CDD 571.9

---

LUCIELMO FAUSTINO SOUZA

CARACTERIZAÇÃO DAS TROCAS DE DOLUTEGRAVIR NA TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL INICIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Medicina.

Aprovada em: 29/07/2022.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Anástacio de Queiroz Sousa (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Mônica Cardoso Façanha  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Dionne Bezerra Rolim  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me educaram com amor, carinho e responsabilidade, agradeço imensamente por sempre me apoiarem em todos os aspectos da minha vida.

Ao meu orientador, professor Dr. Anastácio de Queiroz Sousa, pela acolhida neste projeto e sua fundamental contribuição para a realização do estudo.

Ao meu coorientador, professor Dr. Érico Gomes de Arruda, pela imensa ajuda, apoio e através de sua atenção, generosidade, conhecimento que finalizei este trabalho, o levarei sempre como um exemplo de excelente profissional.

A minha banca avaliadora, Profa. Dra Mônica Façanha, Profa. Dra Dionne Rolim e Prof. Ajax Nogueira, pela disponibilidade e pelas considerações.

Ao meu companheiro Fabiano por sempre me apoiar nas minhas decisões, estar do meu lado nos piores momentos e sempre presente nos momentos difíceis com uma palavra de incentivo e muito carinho.

Agradeço aos verdadeiros amigos conquistados na sala de aula da pós-graduação em patologia, pela união, o carinho, o incentivo e o respeito, por tornarem esse momento tão decisivo mais agradável.

Ao Hospital São José, a todos funcionários e principalmente, aos meus preceptores de residência que sempre foram exemplos e fontes de sabedoria, um agradecimento especial a Dra. Denise Girão por todo o conhecimento, gentileza e carinho me passado.

Também quero agradecer à Universidade Federal do Ceará e a todos os professores do meu curso pela elevada qualidade do ensino oferecido.

À Valéria Cordeiro de Oliveira, secretária da pós-graduação da patologia, pelo apoio, carinho e atenção.

Ao CNPq pelo incentivo financeiro para a realização desse estudo.

À todos os pacientes que foram o alicerce do nosso estudo, desejo os mais sinceros votos de gratidão pela valiosa contribuição à pesquisa. Que Deus ilumine os seus caminhos para encontrar o conforto de suas aflições.

## RESUMO

O DTG foi o último fármaco da classe dos INI a ser incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para manejo terapêutico da infecção pelo HIV. Tem as vantagens de alta potência, alta barreira genética, administração em dose única diária e poucos eventos adversos, garantindo esquemas antirretrovirais mais duradouros e seguros. Objetivo: Conhecer o perfil dos pacientes que trocaram DTG do tratamento antirretroviral inicial, no Ceará, através da UDM do HSJ. Metodologia: Foi realizado um estudo de caso-controle com pacientes que iniciaram a terapia antirretroviral com DTG e tiveram que fazer a troca deste medicamento (casos) e comparados com pacientes que permaneceram com o DTG no esquema medicamentoso (controle) no momento da troca e após um ano do referido evento. A pesquisa foi realizada no Hospital São José de Doenças Infecciosas, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Os dados foram coletados através dos prontuários dos pacientes e sistemas informatizados (SISCEL e SICLOM). Foram coletadas variáveis epidemiológicas, clínicas (presença e/ou surgimento de coinfeções, motivo da troca do DTG e desfecho clínico) e exames laboratoriais inespecíficos, como: TGO, TGP, glicose, colesterol total, creatinina, contagens de LT-CD4+ e carga viral. Na parte estatística foi usado o programa Stata 13, para avaliar as diferenças entre os grupos caso e controle foi usado o teste de Mann Whitney (variáveis quantitativas) ou exato de Fisher (variáveis qualitativas), foi adotado um valor de  $p < 0,05$  para significância estatística. O projeto foi aprovado no comitê de ética, com o número: 97053018.00000.5044. No total foram 45 pacientes no grupo caso e 90 no grupo controle. A média de idade dos pacientes foi de 32 anos, com predominância do sexo masculino (76,3%), a maioria residindo em Fortaleza (56,3%), uma pequena parte necessitou de internação hospitalar (20%) e 98,5 tiveram como esquema inicial os medicamentos: TDF/3TC+DTG. A média de dias de uso do DTG antes da troca foi de 104,2 dias e o principal motivo da troca foi a tuberculose com 32 indivíduos (71,11%). Não houve diferença estatística quando comparados os valores dos exames laboratoriais não específicos, na comparação entre os grupos estudados, houve relevância estatística na contagem de LTCD4+ e carga viral tanto no momento da troca do DTG, quanto um ano após o estudo.

**Palavras-chave:** HIV; tratamento antirretroviral; inibidores de integrase de HIV.

## ABSTRACT

DTG was the last drug from the INI class to be incorporated into the scope of the Unified Health System (SUS) for the therapeutic management of HIV infection. It has the advantages of high potency, high genetic barrier, administration in a single daily dose and few adverse events, ensuring longer lasting and safer antiretroviral regimens. Objective: To know the profile of patients who changed DTG from initial antiretroviral treatment, in Ceará, through the HSJ UDM. Methodology: A case-control study was carried out with patients who started antiretroviral therapy with DTG and had to change this drug (cases) and compared with patients who remained on DTG in the drug regimen (control) at the time of switching and after one year of said event. The research was carried out at Hospital São José de Infectious Diseases, between January 2017 and December 2018. Data were collected through patient records and computerized systems (SISCEL and SICLOM). Epidemiological and clinical variables (presence and/or emergence of co-infections, reason for replacing the DTG and clinical outcome) and nonspecific laboratory tests were collected, such as: SGOT, SPT, glucose, total cholesterol, creatinine, LT-CD4+ counts and viral load . In the statistical part, the Stata 13 program was used, to assess the differences between the case and control groups, the Mann Whitney test (quantitative variables) or Fisher's exact test (qualitative variables) was used, a value of  $p < 0.05$  was adopted for statistical significance. The project was approved by the ethics committee, with the number: 97053018.00000.5044. In total there were 45 patients in the case group and 90 in the control group. The mean age of patients was 32 years, with a predominance of males (76.3%), most residing in Fortaleza (56.3%), a small proportion required hospitalization (20%) and 98.5 had as initial regimen the drugs: TDF/3TC+DTG. The average number of days of use of the DTG before switching was 104.2 days and the main reason for switching was tuberculosis, with 32 individuals (71.11%). There was no statistical difference when comparing the values of non-specific laboratory tests, in the comparison between the studied groups, there was statistical relevance in the LTCD4+ count and viral load both at the time of the DTG exchange and one year after the study.

**Keywords:** HIV; antiretroviral treatment; HIV integrase inhibitors.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo do HIV .....	15
Figura 2 – Prevalência de casos de HIV no mundo .....	16
Figura 3 – Vias de atuação das classes dos antirretrovirais .....	20
Figura 4 – Razões para troca de (switch) da terapia antirretroviral em pacientes com supressão virológica .....	22
Figura 5 – Estrutura da integrase e seus sítios catalíticos de atuação .....	23
Figura 6 – Processo de atuação da integrase no acoplamento e no endereçamento do DNA viral .....	24



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos de HIV no Brasil, notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados SISCEL/SICLOM, por ano de diagnóstico .....	17
Tabela 2 – Características epidemiológicas entre casos e controles .....	30
Tabela 3 – Comparação na mudança de status clínico intra grupo caso .....	31
Tabela 4 – Comparação na mudança de status clínico intra grupo controle .....	33
Tabela 5 – Comparação na mudança de status clínico entre os grupos .....	35

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E METODOS .....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>38</b>

## 1 INTRODUÇÃO

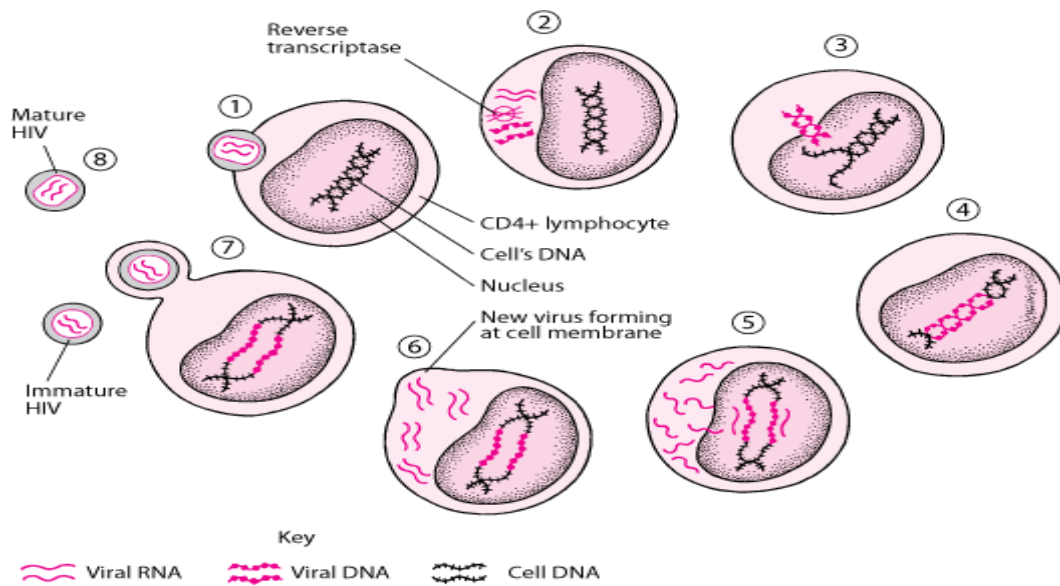
A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Geralmente a infecção pelo HIV, sem tratamento, leva a imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular, e a desregulação imunitária e estas acabam por resultar em infecções oportunistas e/ou manifestações que são condições definidoras da AIDS (VERONESI; FOCACCIA, 2010).

A infecção pelo HIV/AIDS, apresenta-se como um problema de grande preocupação para a esfera da saúde pública mundial. Apesar de muitas conquistas alcançadas, o enfrentamento da síndrome continua sendo um desafio tanto à complexidade clínica quanto à questões que envolvem preconceito (FERREIRA et al., 2015).

A OMS recomenda que todas as pessoas que possam estar em risco de contrair o HIV tenham acesso ao teste diagnóstico. As pessoas com maior risco de contrair o HIV devem procurar serviços abrangentes e eficazes de prevenção, testagem e tratamento. A infecção pelo HIV pode ser diagnosticada usando testes de diagnóstico rápido simples e acessíveis, inclusive autoaplicados (autotestes). (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

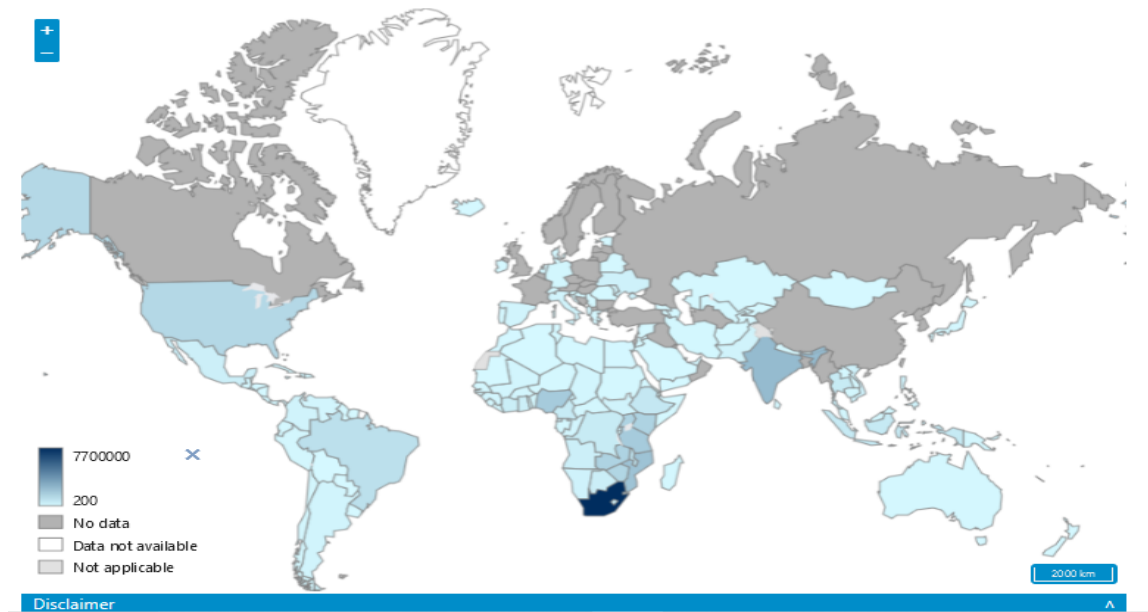
De forma simplificada, o processo de infecção da célula ocorre em sete etapas. De acordo com SPARZA (2013) as sete etapas do processo de infecção do HIV podem ser divididas em duas fases: a primeira fase inclui a entrada do vírion no citoplasma da célula hospedeira, a síntese da dupla fita de DNA (provírus), a penetração desse provírus para o interior do núcleo da célula e a integração desse DNA proviral ao DNA do hospedeiro. Na segunda etapa está incluso a síntese de novas cópias do genoma do vírus, a expressão de genes virais, o acoplamento e montagem do vírion pelo mecanismo de encapsidação do genoma precursor das proteínas estruturais do HIV, o brotamento e o processamento final das proteínas virais. Após esta etapa, os vírus já multiplicados rompem as células e infectam novas células, sendo que o HIV apresenta um tropismo específico para os linfócitos T-CD4+. A Figura 1 resume o processo de infecção do HIV no interior das células do hospedeiro

Figura 1 - Ciclo do HIV (Adaptado de SPARZA, 2013).



Só no ano de 2020 foram identificados mais de 1,5 milhões de novos casos de HIV e mais de 680 mil mortes relacionadas a processos infecciosos associados. Além disso, estima-se que no ano de 2020 mais de 37 milhões de pessoas ao redor mundo apresentaram sorologia positiva para o HIV e cerca de 16% das pessoas infectadas não sabem de sua situação (RAY e MORRIS, 2020; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). A Figura 2 aponta a prevalência dos casos de HIV no mundo.

Figura 2 – Prevalência de casos de HIV no mundo.



**Fonte: Organização Mundial de Saúde.**

De 2007 até junho de 2021, no Brasil, foram notificados 381.793 mil casos de HIV, sendo 165.247 mil (43,3%) na região Sudeste, 75.618 (19,8%) na região Nordeste, 75.165 (19,7%) na região Sul, 36.218 (9,5%) na região Norte e 29.545 (7,7%) na região Centro-Oeste, de acordo com o boletim epidemiológico de dezembro de 2021 do Ministério da Saúde. Além disso, vale salientar que no período de 2000 até 2021 foram notificados mais de 140 mil casos de gestantes portadoras do HIV, que representa um importante incremento de mais de 30% na detecção destes casos em gestante na última década (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). A tabela a seguir resume os casos de HIV notificados no Brasil, a partir de diversas fontes e consórcios.

Tabela 1 – Casos de HIV no Brasil, notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM, por ano de diagnóstico (ADAPTADO DE MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Casos de AIDS	Total	1980-2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Total	1.045.355	553.255	41.270	40.870	42.885	42.602	43.493	42.214	41.113	39.551	38.700	38.251	37.731	29.917	13.501
Homens	688.348	362.144	25.019	25.329	26.884	27.007	28.174	27.865	27.834	27.078	26.934	26.776	26.399	21.200	9.705
Mulheres	356.885	191.067	16.247	15.538	15.997	15.593	15.312	14.343	13.271	12.466	11.757	11.469	11.325	8.711	3.789
Menores de 5 anos	17.935	13.268	562	547	470	489	440	392	351	333	298	272	262	177	74
Entre 15 e 24 anos	117.440	60.208	3.871	3.934	4.380	4.792	5.029	5.073	5.167	4.944	5.026	4.818	4.749	3.618	1.831

FONTE: MS/SVS/Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. NOTAS: (1) SICLOM utilizado para validação dos dados do SISCEL; (2) SINAN de 1980 até junho/2021, SISCEL de 2000 a junho/2021 e SIM de 2000 a 2020; (3) Dados preliminares para os últimos 5 anos.

As pessoas diagnosticadas com HIV devem ter acesso a terapia antirretroviral (TARV) o mais rápido possível, após o diagnóstico, e monitoradas periodicamente por meio de parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo o teste de quantificação de vírus no sangue (carga viral) (ALEXOUDI *et al.*, 2018).

Se a TARV for tomada de maneira contínua, este tratamento também previne a transmissão do HIV a outras pessoas. No diagnóstico ou logo após o início da TARV, uma contagem de células CD4 deve ser verificada para avaliar o estado imunológico de uma pessoa. A contagem de células CD4 é um exame de sangue utilizado para avaliar a progressão da doença pelo HIV, incluindo risco para o desenvolvimento de infecções oportunistas e orienta o uso de profilaxias medicamentosas (SSENTONGO *et al.*, 2021).

O intervalo normal da contagem de CD4 é de 500 a 1.500 células/mm<sup>3</sup> de sangue, e diminui progressivamente ao longo do tempo em pessoas que não estão recebendo ou não respondem bem à TARV. Se a contagem de células CD4 cair abaixo de 200, sua imunidade é gravemente comprometida, deixando-a suscetível a infecções e morte. Alguém com uma contagem de CD4 abaixo de 200 é descrito como tendo uma doença avançada pelo HIV ou AIDS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2020).

A carga viral do HIV mede a quantidade de vírus no sangue. Este teste é usado para monitorar o nível de replicação viral e a eficácia da TARV. O objetivo do tratamento é reduzir a carga viral no sangue a níveis indetectáveis (menos de 50 cópias/ml, na maior parte dos exames realizado), e a presença persistente de carga viral detectável (superior a 1.000 cópias/ml) em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em TARV é um indicador de resposta inadequada ao tratamento e da necessidade de alterar ou ajustar o esquema terapêutico. A estratégia global do setor de saúde da OMS para 2022-2030 sobre o HIV visa reduzir as infecções de 1,5 milhão em 2020 para 335.000 até 2030 e as mortes de 680.000 em 2020 para menos de 240.000 em 2030 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

Grandes avanços foram alcançados desde a compreensão estrutural e genética do vírus e da patogênese da doença. Essas informações foram essenciais para o diagnóstico, prevenção e tratamento. Indubitavelmente, os progressos mais significativos têm sido no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2012).

Para tratar tal doença, foram desenvolvidos ao longo dos anos diversos compostos com atividade antirretroviral. O primeiro deste grande grupo de compostos foi a zidovulina (AZT), tal composto primeiramente foi descoberto por Jerome Horwitz do Instituto de Câncer Barbara Ann Karmanos, em 1964, para o tratamento de neoplasias, em 1985 foi avaliado por Mitsuya e Broder e foi verificada sua ação antirretroviral. Em 1987 o AZT foi aprovado pelo organismo de regulação estadunidense (*Food and Drug Administration* – FDA) para o tratamento da AIDS (JÚNIOR e CIOSAK, 2018; JOTA, 2012).

Posteriormente à aprovação deste fármaco, alguns outros começaram a ser testados. e na década de 1990 começaram a ganhar espaço, por melhor comodidade posológica potencial menor grau de toxicidade, dentro da classe dos inibidores da transcriptase reversa, que foram a zalcitabina em 1992, estatuvidina em 1994, lamuvidina em 1995, nevirapina em 1996 e o abacavir em 1998 (ESPARZA, 2013).

Nessa mesma época (1995) também surgiram os primeiros inibidores da protease: saquinavir, indinavir e ritonavir em 1995.

Nos anos 2000, uma nova classe de fármacos que impedem a entrada das partículas virais nas células foi descoberta, com a enfuvirtida aprovada em 2003 e o maraviroque em 2007. Além dos fármacos desta classe, outros inibidores da transcriptase reversa também foram aprovados: o tenofovir em 2001 e a emcitribina em 2003 (JÚNIOR e CIOSAK, 2018; MELHUIH e LEWTHWAITE, 2018).

Foi graças ao conhecimento das diferentes fases do ciclo de vida do HIV que foi possível obter avanços para o desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais para o tratamento da AIDS. Nesse sentido, as diferentes estratégias para desenvolvimento de terapia antirretroviral contra HIV, pode ser organizada segundo o mecanismo de ação. Ao todo são 23 fármacos aprovados pela FDA e 18 pela ANVISA aqui no Brasil (SHAH *et al.*, 2014).

A atividade antirretroviral e a compatibilidade desses medicamentos com outros fármacos aumentaram e os compostos mais recentemente desenvolvidos produzem menos eventos adversos do que os inicialmente utilizados durante os anos 1980 e 1990 (BRAUN *et al.*, 2014; PALELLA *et al.*, 2006).

A partir do desenvolvimento de novas classes de medicamentos, particularmente a dos inibidores de protease, em meados dos anos 90 até a atualidade, teve início o conceito de Terapia Antirretroviral Combinada ou Altamente Potente (TARV), que consiste em uma combinação de pelo menos três substâncias ativas (BRAUN *et al.*, 2014).

Os mecanismos de ação dos antirretrovirais variam de acordo com a classe. A primeira classe a ser abordada são os inibidores de entrada, que baseiam sua estratégia no impedimento da entrada do HIV nos linfócitos, impossibilitando o início da infecção. Esses fármacos bloqueiam três tipos interações: da gp120, presente na superfície do envelope viral, com os seus correceptores de membrana celular ou a modificação da gp41, que corresponde a um outro mecanismo de aproximação do envelope viral à membrana da célula do CD4. Dois fármacos atualmente são aprovados pelo FDA pertencentes a esta classe: o maraviroque e a enfuvirtida, que têm os respectivos mecanismos de ação comentados (MELO *et al.*, 2012).

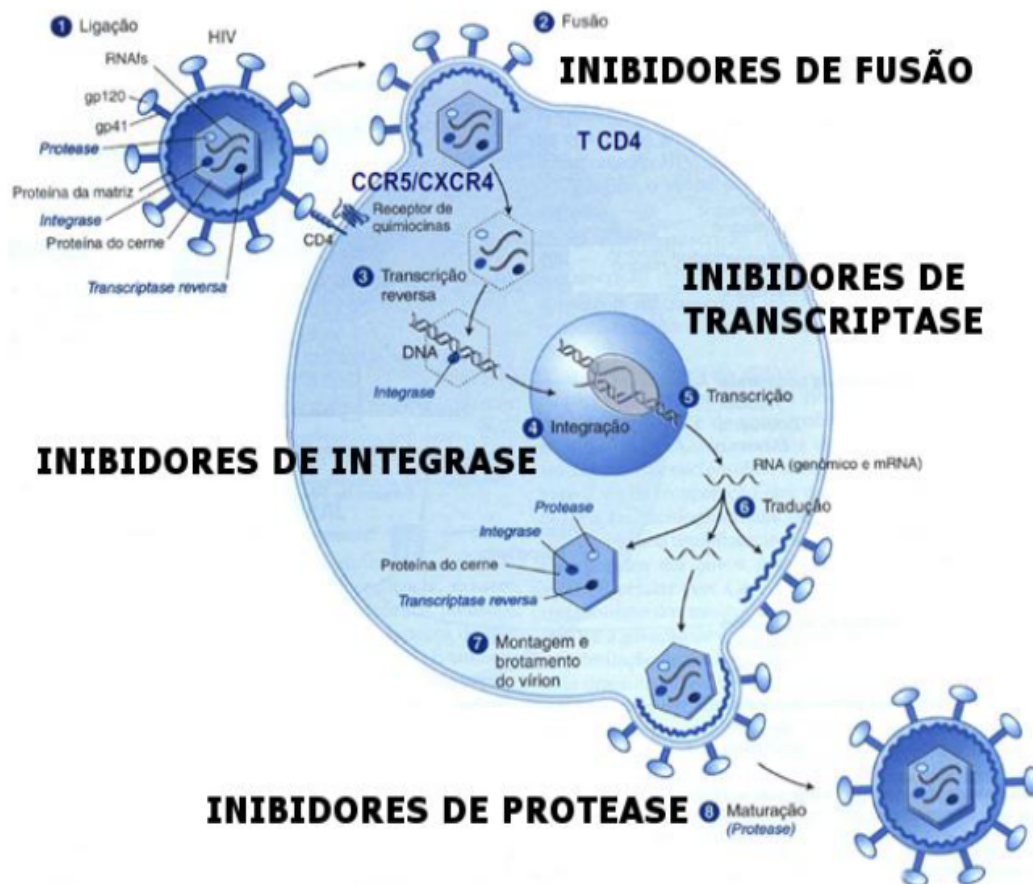
A segunda classe de compostos são os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, essa proteína presente no vírus converte o RNA mensageiro em DNA, que posteriormente será integrado ao DNA do hospedeiro. Os pró-fármacos desta classe são análogos de dideoxynucleosídeos e eles conseguem bloquear a transcriptase reversa por terem suas estruturas químicas semelhantes ao substrato usado por esta enzima durante o processo de síntese do DNA. Nos dias atuais esta classe de fármaco conta com cinco exemplares diferentes presente no mercado, sendo eles: zidovudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir e tenofovir. Além destes, que se assemelham aos nucleosídeos, existe a classe dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos, que atuam inibindo a transcriptase reversa viral. Dentro desta subclasse, 5 fármacos estão presentes atualmente no mercado mundial: nevirapina, efavirenz, etravirina e rilpivirina (PÁEZ GONZÁLEZ, 2020).



A terceira classe de compostos são os inibidores de integrase. Esta classe farmacológica tem a capacidade de atuar na prevenção da integração do DNA viral na fase de transferência do complexo pré-integrativo, formado por 3 componentes: o DNA viral, a integrase e pequenas partículas que inserem o DNA deste vírus no DNA das células hospedeiras. Atualmente existem quatro moléculas aprovadas para uso comercial sendo estas: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir e cabotegravir (SPRINZ *et al.*, 2016; SHAH *et al.*, 2014; ORKIN *et al.*, 2020).

Por fim a quarta grande classe de fármacos utilizados no processo de inibição viral são os inibidores de protease; tais compostos irão atuar na etapa final do processamento das estruturas virais e das moléculas anexadas, interferindo diretamente no amadurecimento das poliproteínas no vírion em brotamento e como resultado disso, as partículas resultantes são não infectantes. A figura a seguir fornece um resumo mais detalhado das principais vias de atuação dos inibidores retrovirais.

Figura 3 – Vias de atuação das classes dos antirretrovirais. Imagem adaptada de [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4142236/mod\\_resource/content/1/antivirais%2C%20oct%202017.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4142236/mod_resource/content/1/antivirais%2C%20oct%202017.pdf)



No Brasil, o início imediato da TARV está recomendado para todas as PVHIV, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico. A recomendação de início precoce da TARV considera, além dos claros benefícios relacionados à redução da morbimortalidade, a diminuição da transmissão da infecção, o impacto na redução da tuberculose, que constitui principal causa infecciosa de óbitos no Brasil e no mundo, e a disponibilidade de opções terapêuticas mais cômodas e bem toleradas (BRASIL, 2018).

A TARV vem apresentando avanços importantes nos últimos anos, com o acréscimo de novas drogas e classes que ampliaram de modo significativo nossas opções para tratamento da infecção pelo HIV-1. O guia do *Department of Health and Human Services* (DHHS), em sua última edição, enfatiza que, atualmente, devido a esses avanços, a maioria dos pacientes consegue atingir supressão virológica sustentada, e que necessidades individuais podem levar à troca dos esquemas ARV em uso, no sentido de atender às características de cada paciente. A tabela abaixo resume as principais razões que levam à substituição de um esquema ARV por outro mais adequado a um determinado paciente.

Tabela 2- Motivos da troca do esquema antirretroviral

<b>Razões para troca de (switch) da terapia antirretroviral em pacientes com supressão virológica</b>
<b>Simplificação do esquema antirretroviral com redução do número de pílulas/tomadas, para facilitar adesão</b>
<b>Melhorar a tolerabilidade e reduzir efeitos adversos de curto e longo prazos</b>
<b>Mudar necessidade de uso de líquidos ou alimentos com as medicações</b>
<b>Evitar administração parenteral</b>
<b>Eliminar ou minimizar interações indesejadas entre drogas</b>
<b>Adequar esquema à gestação ou ao planejamento de gravidez</b>
<b>Redução de custos</b>

Fonte: Adaptado de BRITES (2016)

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) associados a uma outra classe de antirretrovirais; inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos, inibidores de protease com reforço do ritonavir ou inibidores da integrase (ITRNN, IP/r ou INI, respectivamente). No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRN/ITRNt – tenofovir (TDF) e lamivudina (3TC) – associados ao INI – dolutegravir (DTG) (BRASIL, 2018).

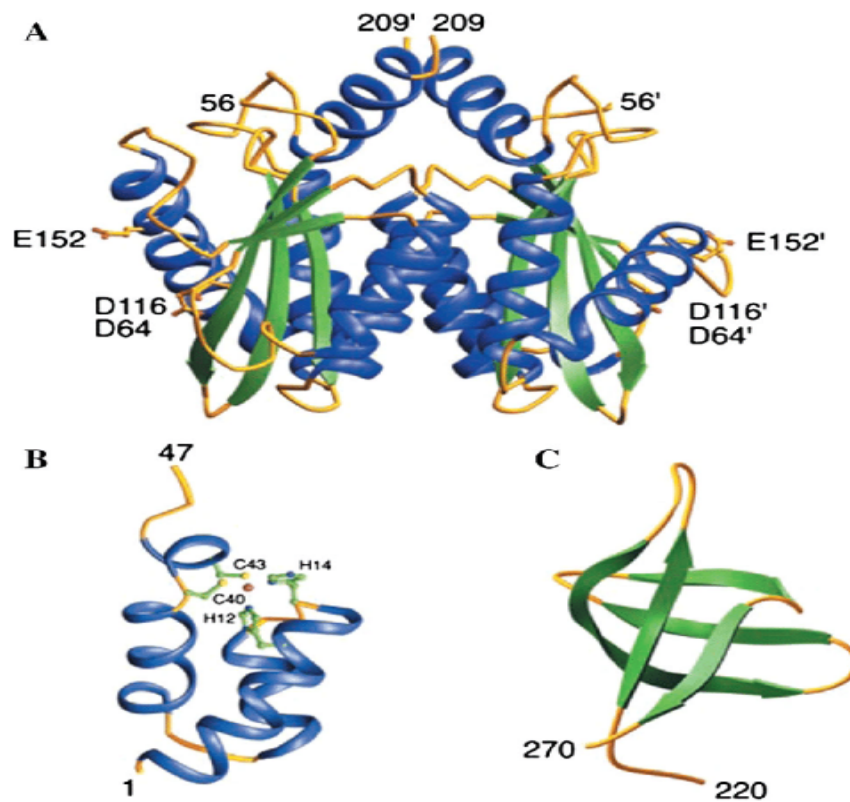
A enzima integrase do vírus HIV (HIV-IN) é uma enzima de 32 kDa produzida na terminação 3' do gene viral POL, como a Transcriptase Reversa (TR) e a Protease (PR). Essa proteína é a única responsável por inserir o DNA próviral dentro do cromossomo do hospedeiro, que é essencial para o processo de sobrevivência e da replicação viral (SHAH *et al.*, 2014).

Esse processo já foi observado pela HIV-IN tanto em experimentos *in vivo* e, também, *in vitro*. Uma das vantagens da identificação desta proteína é que não apresenta qualquer homologia celular com genes ou proteínas humanas, facilitando o desenvolvimento de drogas com um menor chances de toxicidade.

A enzima HIV-IN é formada por uma cadeia polipeptídica única e simples que se dobra em três diferentes domínios funcionais. Pertence à superfamília das polinucleotidil transferases. O domínio principal desta enzima, situado entre os resíduos de aminoácido 50 a 212, que contém os sítios endonuclease e polinucleotidil transferase, possuem resíduos de aspartato e glutamato atuando juntamente (SHAH *et al.*, 2014).

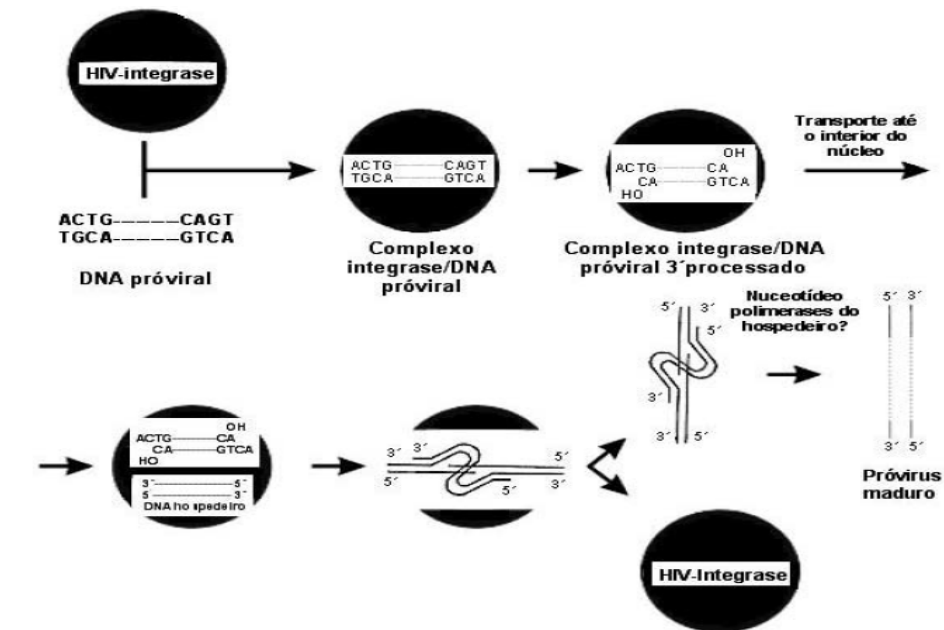
O segundo domínio chamado de DDE é um domínio que permite a ligação de dois íons de magnésio  $Mg^{2+}$  que são essenciais para o processo de clivagem e formação da ligação fosfodiéster. O terceiro domínio, presente nos resíduos de 213 a 288, corresponde ao domínio de ligação C-terminal do DNA, que atua com a função de ligar e orientar o DNA proviral no processo de integração (CIHLAR e FORDYCE, 2016).

Figura 5 - Estrutura da integrase e seus sítios catalíticos de atuação (adaptado de SHAH *et al.*, 2014)



O processo de atuação da integrase acontece em algumas etapas. As três principais etapas são: processamento do DNA proviral por clivagem do nucleotídeo do terminal-3'; formação do complexo de pré-integração; e transferência de cadeia, quando o DNA viral é inserido no DNA da célula do hospedeiro (VAN DER GALIËN *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2012). O esquema resumido deste processo pode ser observado na Figura 5.

Figura 6 – Processo de atuação da integrase no acoplamento e no endereçamento do DNA viral (MELO *et al.*, 2012).



Entre as principais vantagens para utilização desta classe de compostos estão a baixa toxicidade que apresenta em relação a outros fármacos, como os inibidores não-nucleosídeo da transcriptase reversa, que pode ocasionar problemas neuronais por afetar o sistema nervoso central, e também em comparação com os inibidores de protease (SPRINZ, 2016; SANTOS *et al.*, 2014).

Para as gestantes o emprego desta classe de fármacos apresenta-se como uma oportunidade, devido à baixa toxicidade (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022). Um estudo desenvolvido por Blonk *et al.*, (2015), que avaliou 22 pacientes gestantes que receberam o raltegravir, observou que 86% delas não apresentaram carga viral detectável no sangue (<50 cópias/mL). Após o nascimento, nenhuma das crianças estava infectada pelo HIV. A exposição ao raltegravir foi altamente variável. A área total sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC), a concentração plasmática em 12 horas após a ingestão (C12h) e as concentrações plasmáticas no terceiro trimestre foram em média 29% e 36% menores, respectivamente, em comparação com o pós-parto.

Portanto, o emprego de tal classe de fármacos para gestantes mostrou-se segura e eficaz, sendo, contudo, necessária adaptação para evitar níveis elevados do composto e para evitar toxicidades ao bebê (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

A atualização do estudo de Tsepamo de Botsuana, que associava a má formação de tubo neural dos recém-nascidos ao DTG, passou por uma atualização na qual foi demonstrado que o uso da droga referida não apresentava diferenças significativas na ocorrência de defeitos no tubo neural entre mulheres expostas a esquemas com DTG, quando comparadas com as que usaram EFV ou outro esquema sem DTG durante a gestação (ZASH *et al.*, 2021)

O DTG foi o último fármaco da classe dos INI a ser incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para manejo terapêutico da infecção pelo HIV. Tem as vantagens de alta potência, alta barreira genética, administração em dose única diária e poucos eventos adversos, garantindo esquemas antirretrovirais mais duradouros e seguros. (WALMSLEY *et al.*, 2013; RAFFI *et al.*, 2013; CLOTET *et al.*, 2014).

## 2. JUSTIFICATIVA

O HIV é uma doença para a qual ainda não existe cura e carrega muito estigma desde a sua descoberta. Novos fármacos e terapias são desenvolvidas com intuito de encontrar a melhor forma de controlar essa infecção e impedir ou reverter a doença. A troca de esquema antirretroviral pode representar um problema com a adesão da terapia, novos efeitos indesejados, entre outras causas da falha na supressão virológica da TARV. Por ter sido inserido nos últimos anos no esquema de tratamento inicial no país, o DTG, deve ser avaliado quanto à sua tolerabilidade, efeitos adversos e efetividade na vida real. Por estes motivos, tal estudo se mostra de grande importância.

O Hospital São José (HSJ) é o serviço de referência do Ceará para acompanhamento de PVHIA, sendo responsável pela dispensação de aproximadamente 6.000 tratamentos/mês, sendo uma Unidade de Dispensação (UDM) de maior volume de distribuição do Norte-Nordeste, com uma rotina bem estabelecida de monitoramento das trocas de medicamentos de sua clientela; com farmacêuticos que destinam integral tempo de serviço à essa assistência.



### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo Geral**

Comparar o perfil dos pacientes que trocaram DTG do tratamento antirretroviral inicial, no Ceará, através da UDM do HSJ.

#### **Objetivos específicos**

1) Caracterizar o perfil desses pacientes quanto a aspectos demográficos (sexo, idade, município de residência); clínicos (presença ou ausência de afecções oportunistas, tipos de manifestações) e laboratoriais específicos (contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral) basais;

2) Identificar os motivos para troca de DTG por outro medicamento;

3) Comparar, após pelo menos 1 ano de tratamento, os desfechos clínicos (infecções oportunistas e outras ocorrências – internação hospitalar e desenvolvimento de manifestações) e laboratoriais específicos (LT-CD4+ e carga viral) e inespecíficos (dislipidemia, hiperglicemia, enzimas hepáticas e função renal), entre os pacientes que trocaram e que permaneceram em uso de DTG.

## 4. MATERIAS E MÉTODOS

### **Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo coorte retrospectiva, para avaliar os pacientes em uso de DTG que fizeram tratamento antirretroviral inicial no HSJ.

Foram levantados dados de todos os pacientes que iniciaram TARV com esse medicamento, no período de 01 de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2018, por se tratarem dos dois anos iniciais da inclusão do DTG pelo protocolo do Ministério da Saúde (MS).

### **Local da pesquisa**

A pesquisa foi realizada no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), uma instituição pública estadual de nível terciário de atenção à saúde no município de Fortaleza – Ceará, referência para diagnóstico, tratamento, ensino e pesquisa em doenças infecciosas no Estado do Ceará, contando com mais de 700 servidores.

O hospital possui uma área construída de, aproximadamente, 4.700m<sup>2</sup> e conta com uma capacidade de internamento de 110 leitos, sendo sete leitos de UTI. Além de serviço ambulatorial especializado para PVHIV e um hospital-dia (CEARÁ, 2010).

Possui, também, ambulatório especializado em hepatites virais, infecções sexualmente transmissíveis (IST), endocrinologia, dermatologia, psiquiatria, neurologia, leishmanioses e odontologia, cuja assistência é desenvolvida por equipe multidisciplinar. Além de consultório 24h, para pronto atendimento de doenças infecciosas, laboratório de análises clínicas e serviço de radiologia (CEARÁ, 2010).

### **População / Amostra**

A amostra foi dividida em dois grupos: do que fez a troca (caso), 45 pacientes e do que permaneceu com DTG (controle), 90 pacientes, durante o período estudado.

### **Coleta de Dados**

Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes, das folhas de troca de TARV arquivadas na UDM e dos sistemas informatizados SICLOM e SISCEL, do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) do Ministério da Saúde. Essas fontes fornecem informações pessoais de cada paciente, tais como idade, gênero, cor da pele, estado civil, escolaridade, resultados de exames de carga viral e contagem de LT-CD4+ e motivo de troca do medicamento.

### **Variáveis pesquisadas**

As variáveis pesquisadas foram: gênero, idade, município, carga viral, contagem de LT-CD4+, presença e surgimento de coinfeções, motivo da troca do DTG, desfechos clínicos e laboratoriais específicos e inespecíficos após pelo menos 1 ano de acompanhamento sob TARV.

### **Critério de inclusão**

Foram incluídos na pesquisa os primeiros 45 pacientes adultos que iniciaram e interromperam uso de DTG e que foram acompanhados no HSJ, no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2018 (casos), e o dobro de pacientes que iniciaram e continuaram a tomar DTG (controles), no mesmo período; guardando correlação proporcional entre os grupos em relação ao gênero, média de idade e estadiamento de doença, procurando manter uma proporção semelhante.

### **Crítérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo, os pacientes que foram a óbito durante o período estudado; que tomaram DTG por menos de 07 dias antes da troca; com resultados de exames insuficientes para pesquisa; com apenas uma dispensação de TARV.

### **Análise Estatística**

Os dados foram armazenados através de um banco de dados no programa estatístico Stata 13 e submetidos à análise estatística descritiva, com os resultados apresentados em forma de tabelas e gráficos para as variáveis categorizadas e quadros de medidas descritivas para as variáveis quantitativas. Na análise preliminar, as variáveis foram examinadas verificando a consistência lógica.

Para avaliar a diferença entre os grupos casos e controle foram realizados o teste de Mann Whitney quando a variável fosse quantitativa ou Exato de Fisher quando a variável fosse qualitativa. Para avaliar a diferença clínica entre a primeira consulta e um ano depois dentro de cada grupo, utilizou-se o teste dos sinais de Wilcoxon e um índice de  $p$ , adotando  $p < 0,05$  para significância estatística. Foi adotado o intervalo de confiança de 95% (IC 95).

### **Aspectos Éticos**

O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, 1996), sob número de aprovação: 97053018.0.0000.5044

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da população estudada (caso)

Durante o período estudado, 1.126 pacientes iniciaram a TARV com o DTG. Dentre tais usuários, 61 (5,41%) destes precisaram trocar o DTG do seu esquema de tratamento. Devido aos critérios de exclusão 16 indivíduos foram excluídos da pesquisa; 10 (16,39%) por óbito e 6 (9,83%) por falta de exames laboratoriais. Dessa forma, foram incluídos no estudo 45 (4%) participantes, que fazem parte do grupo caso. As características do grupo caso estão na tabela 2:

**Tabela 3 - Características epidemiológicas e clínicas entre casos e controles**

	<b>Caso</b>	<b>Controles</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Idade</b>			<b>0,942</b>
Mediana (IIQ)	32 (27 - 43)	32 (27 - 42)	
<b>Sexo</b>			<b>0,391</b>
Masculino	32 (71,1)	71 (78,9)	
Feminino	13 (28,9)	19 (21,1)	
<b>Naturalidade</b>			<b>0,246</b>
Fortaleza	19 (42,2)	44 (48,9)	
Região Metropolitana	2 (4,5)	10 (11,1)	
Interior	24 (53,3)	36 (40,0)	
<b>Residência</b>			<b>0,085</b>
Fortaleza	30 (66,7)	46 (51,1)	
Região Metropolitana	3 (6,6)	18 (20,0)	
Interior	12 (26,7)	26 (28,9)	
<b>Esquema inicial</b>			<b>0,109</b>
TDF/3TC+DTG	43 (95,6)	90 (100,0)	
ABC+3TC+DTG	2 (4,4)	0 (0,0)	
<b>Internação hospitalar</b>			<b>0,179</b>
Sim	12 (26,7)	15 (16,7)	
Não	33 (73,3)	75 (83,3)	

Fonte: Elaborado pelo autor

A média de dias do uso do DTG antes da troca foi de 104,2 dias. Os motivos da troca do medicamento foram: 32 (71,11%) por tuberculose; 7 (15,55%) por gestação; 2 (4,45%) por reações adversas ao DTG; 2 (4,45%) por interações medicamentosas; 1 (2,22%) por insuficiência renal aguda (IRA) e 1 (2,22%) por estar em idade fértil.

Após a troca do DTG, os esquemas foram os seguintes: 34 (75,55%) fizeram uso do esquema TDF/3TC+RAL; 7 (15,55%) de TDF/3TC+EFV, 2 (4,45%) TDF/3TC+ATV-r; 1 (2,22%) ABC+3TC+RAL; 1 (2,22%) ATV-r+EFV.

No aspecto dos exames, a tabela 2 aborda os resultados com as diferenças estatísticas:

**Tabela 4 - Comparação na mudança de status clínico intra grupo caso**

	Caso		p-valor*
	1° coleta	2° coleta	
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
<b>LT-CD4+ (células/<math>\mu</math>l)</b>	212 (67 - 418)	372 (266-485)	<0,001
<b>Carga viral (cópias/mL)</b>	4.765 (0 – 231.402)	0 (0 - 125)	<0,001
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	89 (80 - 98)	90 (80- 100)	0,754
<b>TGO (U/L)</b>	32 (23 - 48)	24 (20 - 38)	0,005
<b>TGP (U/L)</b>	32 (24 - 56)	25 (17 - 48)	0,118
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,9 (0,8 - 1,1)	0,9 (0,7 - 1,0)	0,636
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	152 (150 - 170)	161 (150 - 181)	0,162

Fonte: Elaborado pelo autor

Na primeira contagem de LT-CD4+, 22 (48,88%) pacientes estavam com contagem menor que 200 células/ $\mu$ l. Na segunda coleta apenas sete (15,55%) indivíduos mantiveram contagem menor que 200 células/ $\mu$ l, uma redução de 68,2% quando comparado com o primeiro resultado.

Em relação a CV, 14 (28,88%) pacientes estavam com CV não detectada. Contudo, 32 pacientes estavam com CV não detectada nesse segundo momento, que representou aumento de 128,57% quando comparada a primeira contagem.

Na parte dos exames laboratoriais, a primeira média de glicemia de jejum foi de 95,9 mg/dL, tendo 10 (22,2%) apresentando resultados acima dos valores de referência (70-99mg/dL). A segunda média de glicemia de jejum foi de 103,5 mg/dL, aumento de 7,9% na comparação entre os dois resultados, e 12 (26,66%) pacientes tiveram resultados acima dos valores de referência.

A TGO teve a primeira média de 45,44 U/L e 15 (33,33%) apresentaram resultados acima do valor de referência (39 U/L). Na segunda coleta a média foi de 35 U/L, representando diminuição de 22,9% e 9 indivíduos com resultados acima do valor de referência, com diminuição de 40%. Em relação à TGP, a primeira média foi 46,2 U/L e 13 (28,8%) com resultados alterados (>52U/L); na segunda avaliação a média foi de 41,6U/L, com redução de 9,9% comparado à primeira média e 9 pacientes com resultados maiores que o valor de referência, representando 30,7% de aumento em comparação.

A creatinina (Cr), na primeira média, teve resultados de 0,95 mg/dL e 3 (6,66%) pacientes com resultados acima dos valores 1,4 mg/dL. Na segunda amostragem, a média da Cr foi de 0,89 mg/dL, uma diminuição de 3,7% em comparação com a primeira média, tendo 2 (4,44%) com valores acima dos de referência; diminuição de 33,3%.

O valor da primeira média de colesterol foi 160,8 mg/dL, com 3 (6,66%) pacientes tendo resultados acima dos valores de referência (Alto->240mg/dL). Na segunda média de colesterol, o resultado foi 166,8 mg/dL, aumento de 3,73% e 5 pacientes apresentaram resultados maiores que 240 mg/dL; aumento de 66,66% em comparação.

## **5.2 Características da população estudada (grupo controle)**

No grupo controle foram incluídos 90 pacientes, todos os pacientes iniciaram e permaneceram durante o tempo da pesquisa com o esquema de tratamento TDF/3TC+DTG.

Entre as infecções oportunistas que acometeram este grupo, 3 (3,33%) foram casos de TB e 1 (1,11%) de histoplasmose. Em relação à necessidade de internação hospitalar, 15 (16,7%) foram internados.

**Tabela 5 - Comparação na mudança de status clínico intra grupo controle**

	Controle		p-valor*
	1° coleta	2° coleta	
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
<b>LT-CD4+ (células/<math>\mu</math>l)</b>	289 (128 - 553)	483 (303-729)	<0,001
<b>CV (cópias/mL)</b>	887 (0 - 21193)	0 (0 - 0)	<0,001
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	94 (86 - 102)	94 (86- 102)	0,701
<b>TGO (U/L)</b>	28 (22 - 44)	23,5 (19 - 32)	0,001
<b>TGP (U/L)</b>	26,5 (17 - 58)	22 (15 - 39)	0,005
<b>Cretinina(mg/dL)</b>	1,0 (0,8 - 1,1)	0,9 (0,8 - 1,1)	0,664
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	150 (126 - 180)	151,5 (128 - 182)	0,621

Fonte: Elaborado pelo autor

No aspecto dos exames, na primeira contagem de LT-CD4+, 35 (38,88%) pacientes estavam com contagem menor que 200 células/ $\mu$ l. A segunda contagem, 10 (11,11%) indivíduos tiveram contagem menor que 200 células/ $\mu$ l; uma redução de 71,4% quando comparado com o primeiro resultado.

Em relação a CV, a primeira média foi de 333.725 cópias/mL ( $\text{Log}_{10}=5,5$ ), sendo que em 31 (34,44%) pacientes estavam não detectadas. Na segunda contagem de CV, a média foi de 144.462 cópias/mL ( $\text{Log}_{10}=5,16$ ), representando uma diminuição de 56,7% em números absolutos, mas sem qualquer significância logarítmica, e 80 pacientes estavam com CV não detectadas, aumento de 158% quando comparada a primeira contagem.

Na parte dos exames laboratoriais, a primeira média de glicemia de jejum foi de 96,5 mg/dL, tendo 31 (34,4%) apresentando resultados acima dos valores de referência (70-99 mg/dL). A segunda média de glicemia de jejum foi de 96,6 mg/dL, aumento de 0,1% na comparação entre os dois resultados; 29 (32,2%) pacientes tiveram resultados acima dos valores de referência.

A TGO teve a primeira média de 36,1 U/L e 28 (31,11%) apresentaram resultados acima do valor de referência (39 U/L). Na segunda coleta a média foi de 29,6 U/L, representando diminuição de 18% e 17 (18,89%) indivíduos apresentavam resultados acima do valor de referência, correspondendo a diminuição de 39,3%. Em relação à TGP, teve a primeira média de 41,4 U/L e 27 (30%) com resultados alterados (>52 U/L); na segunda média, 32,8 U/L, configurando redução de 22,2% e 22 (24,4%) pacientes com resultados maiores que o valor de referência, representando 18,5% de diminuição em comparação.

A Cr na primeira média teve resultados de 1,07 mg/dL e 7 (7,78%) pacientes com resultados acima dos valores de 1,4 mg/dL. Na segunda amostragem, a média da Cr foi de 1,03 mg/dL, tendo 4 (4,45%) com valores acima dos de referência.

Os valores da primeira média de colesterol foram de 155,1 mg/dL, com 12 (13,33%) pacientes tendo resultados acima dos valores de referência (Alto >240 mg/dL). Na segunda média, o colesterol foi de 156,4 mg/dL, aumento de 0,83% e 14 (15,56%) pacientes apresentaram resultados maiores que 240 mg/dL, traduzindo aumento de 16,66% em comparação.

#### **4.4 Comparação entre grupos**

Na comparação entre os dois grupos, os valores das segundas médias da contagem de LT-CD4+ e CV apresentaram relevância estatística. Todas as comparações são apresentadas na tabela a seguir:



Tabela 6 - Comparação na mudança de status clínico entre os grupos

	Caso	Controle	p-valor*
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
LT-CD4+ 1° (células/ $\mu$ l)	212 (67 – 418)	289 (128 – 553)	0,152
LT-CD4+ 2° (células/ $\mu$ l)	372 (266 – 485)	483 (303 – 729)	0,027*
Carga viral 1°	4.765 (0 – 231402)	887 (0 – 21193)	0,095
Carga viral 2°	0 (0 – 125)	0 (0 – 0)	0,006*
Glicemia de jejum 1° (mg/dL)	89 (80 – 98)	94 (86 – 102)	0,05
Glicemia de jejum 2° (mg/dL)	90 (80 – 100)	94 (86 – 102)	0,06
TGO 1° (U/L)	32 (23 – 48)	28 (22 – 44)	0,366
TGO 2° (U/L)	24 (20 – 38)	23,5 (19 – 32)	0,593
TGP 1° (U/L)	32 (24 – 56)	26,5 (17 – 58)	0,226
TGP 2° (U/L)	25 (17 – 48)	22 (15 – 39)	0,307
Creatinina 1° (mg/dL)	0,9 (0,8 – 1,1)	1,0 (0,8 – 1,1)	0,194
Creatinina 2° (mg/dL)	0,9 (0,7 – 1,0)	0,9 (0,8 – 1,1)	0,131
Colesterol 1° (mg/dL)	152 (150 – 170)	150 (126 – 180)	0,247
Colesterol 2° (mg/dL)	161 (150 – 181)	151,5 (128 – 182)	0,101

Fonte: próprio autor.

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo investigou as características das trocas de dolutegravir entre pacientes que iniciaram o tratamento antirretroviral no Hospital São José de Doenças Infecciosas nos anos de 2017 e 2018.

Os dados relativos referentes à idade da nossa população estudada apresentaram média de 32 anos nos dois grupos analisados. Resultado diferente foi encontrado em pesquisa realizada por Saada (2022) em uma UDM no município de Juiz de Fora – MG, que achou média de idade de 35 anos nos pacientes pesquisados. Em relação distribuição de gênero houve predominância de pacientes do sexo masculino, com taxa acima de 70% nos grupos estudados. Apesar de tratar-se de outro tipo de estudo, taxas semelhantes foram encontradas por Mello (2015), que avaliou resistência viral em pacientes recém diagnosticados no CTA de Fortaleza. A maior prevalência masculina coincide com o perfil geral epidemiológico nacional do MS.

Como esperado, por tratar-se de uma casuística de serviço da capital, a despeito de ter atendimento aberto para pacientes do interior, a maioria era de pessoas de Fortaleza e região metropolitana, que coincide com o perfil epidemiológico geral do estado, quanto ao local de residência das pessoas infectadas, conforme Boletim Epidemiológico de 2019 da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

A taxa de internação hospitalar encontrada no presente estudo, que foi de 26,7 % no grupo caso e 16,7 no grupo controle, foi diferente dos encontrados por Ribeiro (2012) na cidade do Rio de Janeiro, que analisou durante 10 anos pacientes recém diagnosticados e em tratamento no instituto IPEC/FIOCRUZ e que encontrou valores de 37% dos pacientes estudados precisaram de internação hospitalar, resultado semelhante também encontrado por Coelho (2014), que analisou pacientes diagnosticados entre 1996 e 2010 no instituto Evandro Chagas no Rio de Janeiro, em que 39,4% dos indivíduos estudados precisaram de cuidados hospitalares. O tempo de análise dos estudos usados em comparação eram maiores (coortes de 10 anos), quando comparados com a nossa análise, o que pode influenciar nos resultados. A alta taxa de internação do grupo caso pode ser atribuído a maior presença de pacientes com LT-CD4+ <200, ou seja, representando estado de AIDS.

A taxa de troca de esquema da TARV (4%) foi semelhante ao encontrado por Mendes (2017) que apresentou troca de 3,8% dos indivíduos estudados. Porém, nesse mesmo estudo, a média de dias usados de DTG antes da troca foi de 60 dias, resultado inferior ao encontrado em nossa pesquisa. Em relação à taxa de descontinuação do DTG por reações adversas, os valores encontrados em nossa pesquisa foram menores (4,45%), do que os achados por Bonfanti e colaboradores (2017) em um estudo de coorte italiano, que foi bastante superior (15,3%).

O principal motivo da troca do DTG na terapia inicial foi a coinfeção TB-HIV (71,11%), resultado consistente com os dados encontrados na literatura mundial e nacional, como principal infecção oportunista que acomete PVHA. Considerando-se que o indivíduo infectado pelo HIV tem risco de adoecimento pelo *Mycobacterium tuberculosis* maior que a população em geral, aproximadamente 28 vezes mais. Em novembro de 2019 o MS passou a recomendar o uso de DTG mesmo na coinfeção de TB, apenas alterando sua posologia, que deixaria de ser somente uma vez ao dia, para duas tomadas, quando a PVHA faz uso de rifampicina devido a interação farmacocinética entre as duas drogas.

Em relação a contagem de LT-CD4+, os pacientes do presente estudo apresentaram medianas abaixo de 300 células/ $\mu$ l, resultado diferente do que encontrado por Nascimento (2016) em pesquisa realizada no HSJ com pacientes que estavam em tratamento antirretroviral, que demonstrou que a maioria dos indivíduos tinham valores de LT-CD4+ acima de 350 células/ $\mu$ l.

Borghetti *et al* (2017) não percebeu diferença entre os valores de LT-CD4+ em comparação com os grupos que faziam uso do DTG e em uso de outros esquemas antirretrovirais sem DTG, resultado diferente do encontrado pelo presente estudo em que apresentou aumento do número de LTCD4+ em comparação entre os grupos, tanto nos dois momentos intra-grupos, quanto na comparação entre casos e controles

A mediana encontrada de carga viral basal no presente estudo (4.765 cópias/mL) foi menor do que a pesquisa realizada por Mello (2015), que analisou pacientes recém diagnosticados no CTA de Fortaleza. No quesito de supressão viral, Melo (2021) e colaboradores, no Hospital dia da Universidade Estadual de Campinas, viram que no seu estudo 86,4% (N=339) dos pacientes que fizeram uso de DTG, apresentaram carga viral indetectável, no estudo mencionado não houve distinção entre o esquema de TARV, resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo.

Venter *et al* (2019), em estudo na África do Sul, não encontrou superioridade em esquemas contendo DTG na supressão de carga viral, resultado diferente do encontrado em nosso estudo, que mostrou na comparação entre os grupos caso e controle, nas segundas medianas de CV e LT-CD4+ foi encontrado relevância estatística (tabela 5) quando houve um incremento na supressão viral desses indivíduos e aumento da contagem de LT-CD4+.

Os INIs tem sido pouco associado a resistência à insulina, no entanto, existem relatos de casos associando INIs, como o dolutegravir e raltegravir, a hiperglicemia, e que foi melhorado após interrupção da medicação (Fong et al., 2017; McLaughlin et al., 2018). Os mecanismos pelos quais os INIs podem ter efeitos metabólicos não são conhecidos. No presente estudo não foram encontradas alterações nas medianas glicêmicas dos pacientes nos dois grupos.

Vários estudos clínicos demonstram que a terapia antirretroviral convencional altera de maneira significativa o perfil lipídico do indivíduo com o aumento nos níveis de triglicérides, fração LDL do colesterol, redução da fração HDL, associados ou não à síndrome metabólica (Abebe et al., 2014; Dave et al., 2016; Nduka, Sarki, Uthman, & Stranges, 2015; Tadesse et al., 2019). Nossa mediana de colesterol foi menor do que a encontrada por Pedro (2020) na cidade de Campinas-SP, que avaliava paciente em uso da TARV com e sem lipodistrofia. Nossos dados corroboram as observações iniciais sugerindo um efeito mínimo do dolutegravir e outros inibidores da integrase nos lipídios séricos em humanos (Ofotokun et al., 2015; Quercia et al., 2015).

## 7. CONCLUSÃO

Conclui-se a partir dos achados do presente estudo, que a mediana de idade da população estudada era de 32 anos, com predominância do sexo masculino, com a maioria da amostra tendo naturalidade e residência na capital e região metropolitana. A média de usos do DTG antes da troca foi de 104,2 dias, o principal esquema escolhido após a troca foi o contendo TDF/3TC + RAL, a minoria dos grupos estudados necessitou de internação hospitalar, a infecção oportunista mais presente nos dois grupos foi a TB.

Entre os motivos da troca de DTG, a TB foi o maior causador de trocas da TARV com DTG. Entre os parâmetros laboratoriais como TGO, TGP, colesterol total, creatinina e glicose, não houveram diferenças entre os valores encontrados na primeira coleta e após pelo menos um ano, nos dois grupos estudados e nem em comparação entre os grupos. Entre os exames analisados, LT-CD4+ e carga viral apresentaram relevância estatística na comparação entre os dois grupos, no segundo momento do estudo.

## REFERÊNCIAS

- Abebe, M. *et al.* Antiretroviral treatment associated hyperglycemia and dyslipidemia among HIV infected patients at Burayu Health Center, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional comparative study. **BMC research notes**, 7(1), 380. 2014.
- Abdulrahman, S. A., *et al.* HIV Treatment Adherence - A Shared Burden for Patients, Health-Care Providers, and Other Stakeholders. **AIDS Reviews**, 21(1), 28-39. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899114/>
- ALEXOUDI, Iliana *et al.* Dermatological conditions associated with HIV medication in a cohort of Greek patients initiating antiretroviral therapy: 1988–2013. **Journal of Virus Eradication**, v. 4, n. 1, p. 26-29, 2018.
- BORGHETTI, A. *et al.* Efficacy and tolerability of dolutegravir and two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors in HIV-1-positive, virologically suppressed patients. **Aids**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 457-459, 28 jan. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000001357>.
- BONFANTI, Paolo *et al.* Discontinuation of treatment and adverse events in an Italian cohort of patients on dolutegravir. **Aids**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 455-457, 28 jan. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000001351>.
- BRITES, Carlos. Estratégias de troca (switch) na terapia antirretroviral atual. **The Brazilian Journal Of Infection Diseases**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 24-32, fev. 2016.
- CEARÁ. Secretária de Saúde. Coordenadoria de Vigilância em Saúde e Prevenção em Saúde. **Boletim epidemiológico HIV/Aids**. Nº 2 Fortaleza:SESA, 2021. Disponível em: [Apresentação do PowerPoint \(saude.ce.gov.br\)](Apresentação do PowerPoint (saude.ce.gov.br)). Acessado em 17 de julho de 2022.
- CIHLAR, Tomas; FORDYCE, Marshall. Current status and prospects of HIV treatment. **Current opinion in virology**, v. 18, p. 50-56, 2016.
- COELHO, Alessandra Brum. **Fatores associados ao risco de internação dos indivíduos HIV(+)**. 2014. 155 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Epidemiologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.
- Dave, J. A. *et al.* Anti-retroviral therapy increases the prevalence of dyslipidemia in South African HIV-infected patients. **PLoS One**, 11(3). 2016.
- ESPARZA, José. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. **Vaccine**, v. 31, n. 35, p. 3502-3518, 2013.
- Fong, P. S. *et al.* Integrase strand transfer inhibitor-associated diabetes mellitus: A case report. **International journal of STD & AIDS**, 28(6), 626-628. 2017.
- GUIMARÃES, A. L. O. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E VIROLÓGICAS DE INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM INFEÇÃO RECENTE PELO HIV NO CENTRO DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO DE FORTALEZA.

2016. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Patologia, Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

JOTA, Fernando Alves et al. Os antirretrovirais através da história, da descoberta até os dias atuais. 2012.

JÚNIOR, Sebastião Silveira Nunes; CIOSEK, Suely Itsuko. Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 12, n. 4, p. 1103-1111, 2018.

Otokun, I., Na, L. H., Landovitz, R. J., Ribaud, H. J., McComsey, G. A., Godfrey, C., . . . Kuritzkes, D. R. (2015). Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clinical infectious diseases*, 60(12), 1842-1851.

Quercia, R., Roberts, J., Martin-Carpenter, L., & Zala, C. (2015). Comparative changes of lipid levels in treatment-naive, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clinical drug investigation*, 35(3), 211-219.

McLaughlin, M., Walsh, S., & Galvin, S. (2018). Dolutegravir-induced hyperglycaemia in a patient living with HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(1), 258-260.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Aids. 2020. Disponível em: [www.who.int/health-topics/hiv-aids](http://www.who.int/health-topics/hiv-aids). Acessado em: 28 de maio de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2021. Disponível em : <http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/68259/boletimaids2021internet>

MELHUIISH, Anne; LEWTHWAITE, Penny. Natural history of HIV and AIDS. **Medicine**, v. 46, n. 6, p. 356-361, 2018.

Melo, M. C., Donalisio., M. R. & Cordeiro, R. C. (2017). Sobrevida de pacientes com AIDS e coinfeção pelo bacilo da tuberculose nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 22(11), 3781-3792. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.26352015>

MENDES, Jullye Campos. **REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS A ESQUEMAS DE PRIMEIRA LINHA EM INDIVÍDUOS INICIANDO A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**. 2017. 127 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

MELO, Eduardo Borges de; BRUNI, Aline Thaís; FERREIRA, Márcia Miguel Castro. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. **Química Nova**, v. 29, p. 555-562, 2012

MELO, Márcio Cristiano de; POLILLO FILHO, Flávio Eugenio; MORENO, Flávia Fernanda; BÜHL, Carolina Neves; DONALISIO, Maria Rita. Adesão ao tratamento antirretroviral e supressão viral entre pacientes do Hospital de Clínicas da Unicamp: buscando a meta unaid 90-90-90. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 13, p. 1-11,

17 out. 2021. Research, Society and Development.  
<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21428>.

MELLO, Leda Maria Simões. **CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA TRANSMITIDA E VARIABILIDADE GENÉTICA DO HIV-1 EM PACIENTES RECÉM-DIAGNÓSTICADOS ATENDIDOS NO CENTRO DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO (CTA) EM FORTALEZA**. 2015. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

NASCIMENTO, Joselito Marques do. **CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES INFECTADOS COM TRATAMENTO, COM OU SEM RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS, NO CEARÁ, NO PERÍODO DE 2011 A 2013**. 2016. 110 f. Tese (Doutorado) - Curso de Mestrado em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

Nduka, C. *et al.* Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. **International journal of cardiology**, 199, 307-318. 2015.

OLIVEIRA, Evaldo Hipólito et al. Resistência transmitida aos antirretrovirais em gestantes e recém-nascidos pelo HIV-1: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e40511527114-e40511527114, 2022.

ORKIN, Chloe *et al.* Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 12, p. 1124-1135, 19 mar. 2020. Massachusetts Medical Society.

PÁEZ GONZÁLEZ, María Teresa. Síntese de híbrido Ritonavir/Lopinavir como inibidor de protease do vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1, 3, 5-triazina em busca de derivados com atividade biológica. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PEDRO, Marcelo Nardi. Níveis de adipocitocinas e lipopolissacarídeos em pacientes infectados pelo HIV em tratamento antirretroviral com e sem lipodistrofia. 2020. 87 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Ciências, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2020.

SANTOS, Monique Luiza A.; ALBUQUERQUE, Magaly G.; BRITO, Monique A. Integrase: Um Alvo Terapêutico Importante no Combate à Infecção HIV/AIDS. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 4, p. 937-954, 2014.

SHAH, Kavita et al. Examining structural analogs of elvitegravir as potential inhibitors of HIV-1 integrase. **Archives of virology**, v. 159, n. 8, p. 2069-2080, 2014.

SPRINZ, Eduardo. Uso de inibidores da integrase como agentes de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. 4, p. 99-106, 2016.

SSENTONGO, Paddy et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021.



RAY, Roslyn M.; MORRIS, Kevin V. Long non-coding RNAs mechanisms of action in HIV-1 modulation and the identification of novel therapeutic targets. **Non-coding RNA**, v. 6, n. 1, p. 12, 2020.

Ribeiro S.R. Eventos mórbidos graves e internações hospitalares em uma coorte clínica de pacientes com HIV/AIDS no Rio de Janeiro – Brasil, 2000 - 2010 - Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutora em Doenças Infecciosas em dezembro de 2012.

Tadesse, B. T., *et al.* HIV and cART-Associated Dyslipidemia Among HIV-Infected Children. **Journal of clinical medicine**, 8(4), 430. 2019.

VAN DER GALIËN, Ruben et al. Pharmacokinetics of HIV-integrase inhibitors during pregnancy: mechanisms, clinical implications and knowledge gaps. **Clinical pharmacokinetics**, v. 58, n. 3, p. 309-323, 2019.

Zash R, Holmes LB, Diseko M, Jacobson DL, Mayondi G, Mabuta J, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. Abstract PEBLB14; IAS 2021, abstract book. 2021;