



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

BRUNA LEITE GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À MODIFICAÇÕES DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL, EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV, ASSISTIDOS EM UM
SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA DO CEARÁ**

FORTALEZA/CE

2023

BRUNA LEITE GONÇALVES

AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À MODIFICAÇÕES DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV, ASSISTIDOS EM UM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro.
Coorientadora: Profa. Dra. Roberta Jeane Bezerra Jorge.

FORTALEZA/CE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

G624a

Gonçalves, Bruna Leite.

Avaliação dos fatores associados à modificações da terapia antirretroviral, em pessoas que vivem com HIV, assistidos em um serviço de assistência especializada do Ceará /Bruna Leite Gonçalves. - 2023.

72 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro.

Coorientação: Profa. Dra. Roberta Jeane Bezerra Jorge.

1. HIV. 2. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 3. Efetividade. 4. Cooperação e Adesão ao Tratamento. I. Título.

CDD 615.1

BRUNA LEITE GONÇALVES

AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À MODIFICAÇÕES DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL, EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV, ASSISTIDOS EM UM SERVIÇO
DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Malena Gadelha Cavalcante
Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Prof. Dra. Marta Maria Caetano de Souza
Secretaria de Saúde do Ceará (SESA)

Prof. Me. Renata Amaral de Moraes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

“Acredite e não se explique, pois poucos vão
entender: só se compreende um sonho, se o sonhador
for você”.

Bráulio Bessa

AGRADECIMENTOS

Assim, encerro mais um ciclo na minha vida acadêmica, diversas pessoas contribuíram para o encerramento dessa etapa e é preciso agradecê-las. Primeiro agradeço à Deus por mais uma conquista e por ter segurado minha mão e não me deixou fraquejar.

Minha família, em especial, minha mãe Glaucia e meu pai Dalgoberto, que sempre acreditaram que a educação era a maior riqueza que eu poderia herdar e como prova disso sempre a deixaram em primeiro lugar. As minhas irmãs, Lara e Ivna que são minha fortaleza, meu ponto de equilíbrio, que me apoiam e me motivam diariamente. Sem vocês nada teria sentido.

Meu companheiro e esposo Pedro que acreditou em mim, mesmo quando eu não acreditava mais. Obrigada por toda ajuda, pelas palavras certas no momento certo, pelo ombro zeloso e afável nas horas de cansaço.

Aos amigos que construí ao longo do meu caminho, amigos de Quixadá, de Fortaleza, pessoas que caminham ao meu lado e me fazem evoluir a cada dia.

A todos os mestres que passaram pela minha formação e me acompanham até hoje, em especial a minha orientadora Profa Dra Helena Serra Azul e corientadora Profa Dra Roberta Jeane Bezerra, mulheres fortes, que contribuíram com a minha jornada antes mesmo que eu ingressasse do programa de mestrado, ao Prof. Dr. Alison, que sempre se mostrou disponível para contribuir na construção da minha pesquisa.

A toda Universidade Federal do Ceará por todo apoio oferecido e que a educação pública possa resistir a tempos tão difíceis, que no futuro, as pessoas continuem tendo a oportunidade de ingressar em uma universidade pública e de qualidade.

A todos que contribuíram para realização deste trabalho, meu sincero, obrigada.

RESUMO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um importante problema de saúde pública no mundo. O advento da Terapia Antirretroviral (TARV) proporcionou mudanças nos paradigmas, o HIV deixou de ser fatal e passou a ser uma condição crônica e tratável. Esse *status* condicionou o paciente a uma maior exposição à TARV e aumentou a probabilidade de realizar modificações na terapia. Os principais motivos que podem levar a alterações terapêuticas são: reações adversas, falha terapêutica e baixa adesão ao tratamento. Portanto, torna-se relevante avaliar os fatores associados à modificação da TARV. O presente estudo tem como finalidade determinar as causas de modificações na TARV e suas implicações na adesão ao tratamento. A pesquisa se desenvolveu através de um estudo descritivo, retrospectivo, utilizando prontuários de adultos que vivem com HIV, atendidos pelo Sistema Único de Saúde, através de um Serviço de Assistência Especializada, em Fortaleza-Ceará (CE), e que realizaram modificações na TARV entre agosto de 2018 e agosto de 2020. Os resultados demonstram que 22,18% da população realizou modificação da terapia, em sua maioria pessoas do sexo masculino, raça parda, faixa etária entre 30-49 anos, onde 76,2% da amostra realizou pelo menos duas modificações de terapia e os principais motivos foram o surgimento de reações adversas, seguido pelo advento de comorbidades, principalmente, dislipidemia. As opções terapêuticas de substituição acompanham a inclusão de novos fármacos e a atualização do Protocolo Clínico de manejo do HIV, com a inserção de fármacos com menor risco benefício. Quanto à adesão ao tratamento após modificações, 97,9% apresentam boa adesão. Avaliados os parâmetros imunológicos, a carga viral (> 1.000 cópias/ml) antes do início da TARV era de 88,13%, nos últimos exames realizados essa taxa caiu para 1,70%. Com relação ao número de linfócitos TCD4+ antes do tratamento, 45,76% possuíam valores desejáveis (>350 céls/mm³), e atualmente, 77,96% atingiram o valor desejável. Os dados demonstram a eficácia do tratamento e a importância de manutenção de uma boa adesão para o controle da infecção pelo HIV e melhora da imunidade. Pode-se concluir que a modificação de TARV é uma realidade frequente e mostra-se como uma estratégia efetiva, para personalização do tratamento, trazendo benefícios como; aumento de adesão e imunidade, carga viral indetectável/intransmissível, aumento de sobrevida.

Aprovação em comitê de ética 41806720.4.0000.5054.

Palavras-chave: HIV. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Efetividade. Adesão ao tratamento.

ABSTRACT

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is an important public health problem in the world. Scientific development allowed the advent of Antiretroviral Therapy (ART) and provided changes in paradigms. HIV is no longer fatal and has become a chronic and treatable condition. This status conditioned the patient to greater exposure to ART and increased the likelihood of making changes in therapy. The main reasons that can lead to therapeutic changes are: adverse reactions, therapeutic failure and poor adherence to treatment. Therefore, it becomes relevant to assess the factors associated with ART modification and the profile of patients affected by this change. The present study aims to determine the causes of changes in ART and its implications for treatment adherence. The research was developed through a descriptive and retrospective study, using medical records of adults living with HIV, assisted by the Unified Health System - SUS, through a Specialized Assistance Service, in Fortaleza (CE), and who underwent changes in ART between August 2018 to August 2020. The results showed that 22.18% of the sample underwent therapy modification, mostly male, brown skin (or mixed race), aged between 30-49 years. Most patients (76.2%) underwent at least two changes in therapy and the main reasons were the emergence of adverse reactions, followed by the advent of comorbidities, mainly dyslipidemia. The replacement therapeutic options followed the inclusion of new drugs in the Brazilian market and the update of the Clinical Protocol for the management of HIV infection, with the insertion of drugs with a greater safety profile, effectiveness and better dosage. As for the level of adherence to treatment after modifications, 97.9% of the patients had good adherence. Evaluating the immunological parameters, the viral load ($> 1,000$ copies/ml) before starting ART was 88.13%, after six months of treatment the rate dropped to 25.4%, and the last exams carried out between 2020 and 2021, only 1.70%. TCD4 lymphocytes before treatment, 45.76% had desirable values (> 350 cells/mm³), after six months of treatment this number increased to 69.50%, and, based on tests performed between 2020 and 2021, 77.96% of the patients reached the desirable value. The data demonstrate the effectiveness of treatment and the importance of maintaining good adherence to control HIV infection and improve immunity. It can be concluded that the modification of ART is a frequent reality is shown to be an effective strategy for personalization of treatment, bringing benefits such as: increased adherence and immunity, undetectable/non-transmissible viral load, increased survival.

Keywords: HIV. Antiretroviral therapy/HAART. Effectiveness. Adherence to treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Estrutura do vírus do HIV.....	21
Figura 2	– Distribuição percentual de casos de HIV/AIDS notificados no SINAN e registrados no SISCEL/SICLOM, por regiões do Brasil, de 1980 a 2022.....	24
Figura 3	– Casos de HIV notificados no Ceará, de acordo com o ano de diagnóstico e estratificado por sexo, entre os anos de 2010 a 2022.....	25
Figura 4	– Fluxograma do processo de inclusão/exclusão e definição do tamanho da amostra.....	36
Figura 5	– Correlação entre ano de diagnóstico de HIV e as primeiras modificações de terapia.....	39
Figura 6	– Principais motivos de alteração de terapia antirretroviral	40
Figura 7	– Terapia antirretroviral utilizada atualmente por pacientes que realizaram modificação de terapia entre o período de agosto de 2018 a agosto de 2020.....	50
Figura 8	– Curva da infecção pelo HIV.....	50
Figura 9	– Distribuição dos níveis de carga viral entre PVHIV que realizaram modificação de terapia, assistidas no SAE-AM	51
Figura 10	– Distribuição dos níveis de contagem de LTCD4+ em PVHIV que realizaram modificação de terapia, assistidas no SAE-AM	54
Figura 11	– Percentual dos valores de análise de triglicerídeos	59
Figura 12	– Percentual dos valores de análise de colesterol total	60
Figura 13	– Nível de adesão dos pacientes que realizaram modificação de terapia de agosto de 2018 a agosto de 2020	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Categorização sociodemográfica de pessoas vivendo com HIV que realizaram modificação de terapia entre agosto de 2018 a agosto de 2020...	37
Tabela 2 – Número de modificações da TARV por paciente.....	38
Tabela 3 – Análise da frequência de uso de medicamentos na terapia inicial e nas suas modificações.....	46
Tabela 4 – Distribuição dos exames de glicemia de jejum, com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classes dos antirretrovirais, mecanismo de ação e os principais representantes disponíveis no Brasil.....	27
Quadro 2 – Terapia antirretroviral inicial preferencial para adultos	29
Quadro 3 – Análise da frequência de uso de medicamentos na terapia inicial e nas suas modificações	45
Quadro 4 – Tempo de ocorrência de modificação da TARV.....	47
Quadro 5 – Orientação de frequência de solicitação de exame de LT - CD4 para monitoramento de PVHIV, com base na situação clínica	53
Quadro 6 – Classificação das dislipidemia.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC -	Lamivudina
ABC -	Abacavir
AIDS -	Síndrome da Imunodeficiência Humana
APS -	Atenção Primária à Saúde
ARV -	Antirretroviral
ATV -	Atazanavir
AZT -	Zidovudina
AZT/3TC -	Zidovudina + Lamivudina
CCR5 -	Co-receptor de quimiocina tipo 5
CDC -	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
CT -	Colesterol Total
CV -	Carga Viral
d4T -	Estavudina
DCNT -	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DDC -	Zalcitabina
DDI -	Didanosina
DFC -	Combinação de Doses Fixas (Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz)
DIAHV-	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais
DLP -	Dislipidemia
DNA -	Ácido desoxirribonucléico
DRV -	Darunavir
DTG -	Dolutegravir
EFV -	Efavirenz
ETR -	Etravirina
FDA -	<i>Food and Drug Administration</i>
FVP -	Fosamprenavir
HAART -	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (Terapia Antirretroviral Altamente Ativa)
HbA1c -	Hemoglobina glicada

HBC -	Vírus da Hepatite C
HBV -	Vírus da Hepatite B
HIV -	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HLD -	High-level design
IDV-	Indinavir
IDV/r -	Indinavir combinado com ritonavir
IF -	Inibidor de Fusão
II -	Inibidor da Integrase
ILTB -	Tuberculose Latente
IM -	Interação Medicamentosa
IMIP -	Instituto de Medicina Integral
IN -	IN- Integrase
IO -	Infecção Oportunista
IP -	Inibidor de Protease
IRA -	Insuficiência Renal Aguda
ITRN -	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
ITRNN -	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
LACEN -	Laboratório Central de Saúde Pública
LDL -	<i>low density lipoprotein</i>
LPV -	Lopinavir
LPV/r -	Lopinavir + Ritonavir
LTCD4+-	Linfócitos T com marcadores de membrana CD4+
MOV -	Maraviroque
MVHIV -	Mulheres Vivendo com HIV
NFV -	Nelfinavir
NVP -	Nevirapina
OMS -	Organização Mundial de Saúde
OPAS -	Organização Pan-Americana da Saúde
P17 -	Proteína 17
PCDT -	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PNAD -	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua
PPD -	Derivado Proteico Purificado
PVHIV-	Pessoas Vivendo com HIV

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo Geral	20
2.2	Objetivos Específicos	20
3	REFERENCIAL TEÓRICO	21
3.1	Considerações gerais sobre HIV	21
3.1.1	<i>Origem do HIV</i>	21
3.2	Epidemiologia	22
3.2.1	<i>O HIV no mundo</i>	22
3.2.2	<i>O HIV no Brasil</i>	22
3.2.3	<i>O HIV no Ceará</i>	24
3.3	Terapia antirretroviral	26
3.3.1	<i>História da TARV</i>	26
3.3.2	<i>Painel farmacoterapêutico de antirretroviral disponíveis no Brasil</i>	27
3.3.3	<i>Objetivos e recomendações para início da terapia antirretroviral</i>	28
3.3.3.1	<i>Quando iniciar a TARV</i>	28
3.3.3.2	<i>Como iniciar a TARV</i>	29
3.4	Modificações na terapia antirretroviral	30
3.4.1	<i>Definição</i>	30
3.4.2	<i>Efeitos adversos</i>	31
3.4.3	<i>Falha virológica</i>	32
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	Local de estudo	33
4.2	Delineamento do estudo	33
4.3	População/Amostra	34
4.4	Coleta de dados	35
4.5	Aspectos éticos	36
5	RESULTADO E DISCUSSÃO	35
5.1	Características sociodemográficas	35
5.2	Caracterização e frequência das modificações da TARV	38
5.3	Características farmacológicas	45
5.4	Características clínico-laboratoriais	49

5.4.1	<i>Análise de Carga Viral (CV) e Linfócitos TCD4+ (LTCD4+)</i>	49
5.4.2	<i>Características bioquímicas</i>	56
5.4.2.1	<i>Análise glicêmica</i>	56
5.4.2.2	<i>Análise lipídica</i>	58
5.5	Análise de adesão à terapia	61
6	CONCLUSÃO	64
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (UFC)	72

1 INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), configura-se, desde a sua descoberta, em meados dos anos 80, como um importante problema de saúde pública. A UNAIDS, programa conjunto das Nações Unidas, revela que até o final do ano de 2021, 38,4 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo, destas 74.73% (28.700.000) tem acesso ao tratamento com Terapia Antirretroviral (TARV) (UNAIDS, 2022).

Dentro dessa perspectiva, no ano de 2018 existiam no Brasil, aproximadamente, 766.000 Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV), onde 85% dos pacientes conheciam sua condição de saúde. Quanto ao acesso à TARV, aproximadamente 63% tinham disponível à terapêutica indicada e no que diz respeito a carga viral e sua supressão, apenas 62% apresentaram carga viral indetectável, cerca de 554.000 pessoas (WHO, 2020).

No Ceará, de acordo com o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, até o ano de 2021 possuía 26.310 pessoas vivendo com HIV. A maioria dos casos concentra-se na capital Fortaleza (15.175) e na Região Metropolitana de Fortaleza (RMF) correspondendo a 72,96% dos casos notificados (BRASIL, 2022).

Frente à magnitude do HIV e como estratégia de enfrentamento, o Ministério da Saúde (MS) propôs em 1994 a implantação de Serviços de Assistência Especializada (SAE) em HIV/AIDS. O SAE funciona como suporte ambulatorial, oferecendo atendimento integral e de qualidade aos pacientes, por meio de uma equipe multidisciplinar, que deve oferecer assistência durante quarenta horas semanais (SILVA, 2007).

Diante do quadro epidemiológico, por tratar-se de uma doença crônica e transmissível, torna-se imprescindível a utilização e adesão à terapia antirretroviral. Frente a esse processo, o Brasil se destaca por ter sido pioneiro na implantação de políticas públicas que garantiram, através do Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso universal e gratuito à terapia antirretroviral (BRASIL, 2023).

O desenvolvimento científico e tecnológico permitiu o advento da terapia antirretroviral e proporcionou mudanças nos paradigmas, o HIV deixou de ser doença fatal e passou a ser condição crônica e tratável (TOZZI, 2010). Dentro desse contexto, a TARV tem como objetivos: inibir a replicação do HIV, tornando-o indetectável e reduzindo sua transmissibilidade, diminuir a morbimortalidade, além disso, obtem como consequência a melhora da imunidade do paciente, representada pelo Linfócitos TCD4+, células alvos do HIV reduzindo o número de internações e infecções por doenças oportunistas e por fim melhorar a qualidade e expectativa de vida dos portadores do vírus (BRAGA, 2016; BRASIL, 2018).

No Brasil são padronizados pelo SUS 23 fármacos antirretrovirais, distribuídos em 39 apresentações, de acordo com o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). As formas farmacêuticas podem ser distribuídas em comprimidos, cápsulas, solução e frasco-ampola, tendo formulações com o princípio ativo isolado ou em associações (BRASIL,2022).

Segundo Cunha et al. (2015) existem seis classes terapêuticas de antirretrovirais (ARV) operando em diferentes mecanismos de ação, são elas: Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN); Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN); Inibidor de Protease (IP); Inibidor de Fusão (IF); Inibidor da Integrase (II) e Antagonistas do co receptor CCR -5.

A diversidade de classes terapêuticas e o aumento das opções farmacológicas ampliou as possibilidades de modificações da terapia, permitindo tratamentos personalizados e individualizados de acordo com cada paciente. Vários motivos podem levar à modificação da TARV, as principais são: reações adversas, falha terapêutica e baixa adesão ao tratamento (MESQUITA *et al.*, 2022), como mostram os estudos abaixo.

Braga (2016) analisou a incidência e fatores associados às modificações de TARV, em três centros de referência para tratamento de HIV em Belo Horizonte (MG). Realizou-se um estudo de coorte prospectivo não concorrente, que contou com a participação de 247 pacientes, destes 48,2% (n=119) realizaram modificação da TARV pelo menos uma vez e 25,6% (n=51) modificaram a terapia pelo menos duas vezes. O principal motivo relatado para a troca de terapia foi o surgimento de reações adversas, seguidas por falha terapêutica. As principais modificações foram realizadas no primeiro ano de tratamento.

Lima (2019) pesquisou no Instituto de Medicina (IMIP), localizado em Recife- PE, como os efeitos adversos tornaram-se fatores limitantes e condicionantes para adesão ao tratamento e/ou troca de esquema terapêutico em PVHIV. Quatrocentos e sessenta e oito pacientes (468) apresentaram efeitos adversos a TARV, 51,18% (n=240) trocaram o esquema terapêutico por esse motivo, 15,59% (n=72) trocaram terapia devido à falha terapêutica, 6,62% (n=30) devido uso irregular de medicamentos, 12,6% (n=58) não tiveram a justificativa informada no prontuário e 13,88% (n=64) pfoi devido a outros motivos.

Na categoria “outros motivos” estão incluídas alterações de tratamento devido à desabastecimento do medicamento em farmácias, correspondendo a 2% (n=2), 2% devido à gestação (n=2), adesão do paciente por fatores como posologia, tamanho dos comprimidos, etc. (2,71%), trocas por interação medicamentosa, presença de doenças como diabetes, tuberculose e hepatite B, fármaco obsoleto, novas recomendações do Ministério da Saúde e pacientes transferidos (<1%) (LIMA,2019)

Devido à cronicidade da patologia e a necessidade de utilização de antirretrovirais por longos períodos, os pacientes vivem em constante risco de toxicidade e de modificação da TARV, tornando-se necessário a avaliação contínua da terapêutica utilizada. Trata-se de assunto complexo e pouco explorado, com escassez de estudos que avaliam as modificações da TARV em períodos maiores do que dois anos de tratamento.

Portanto, torna-se relevante avaliar a prevalência dos fatores associados à modificação TARV, qual o perfil de pacientes que são mais acometidos por esse tipo de mudança, a fim de realizar um diagnóstico situacional do serviço, melhorar a adesão do paciente, reduzir custos, promover o uso racional de medicamentos e apresentar evidências para subsidiar a melhoria do cuidado ao paciente com HIV em uso de TARV.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Determinar e analisar as causas de modificações na terapia antirretroviral e suas implicações na adesão ao tratamento de pessoas que vivem com HIV em um Serviço de Assistência Especializada (SAE), na cidade de Fortaleza, Ceará.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico dos pacientes que realizaram mudança do esquema terapêutico;
- Determinar a frequência de troca de terapia antirretroviral;
- Estratificar as causas/motivos de modificação da terapia;
- Realizar análise clínico laboratorial de pacientes, que efetuaram modificação de terapia, desde o diagnóstico de HIV até o último exame realizado;
- Avaliar a adesão dos pacientes após a modificação da terapia.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

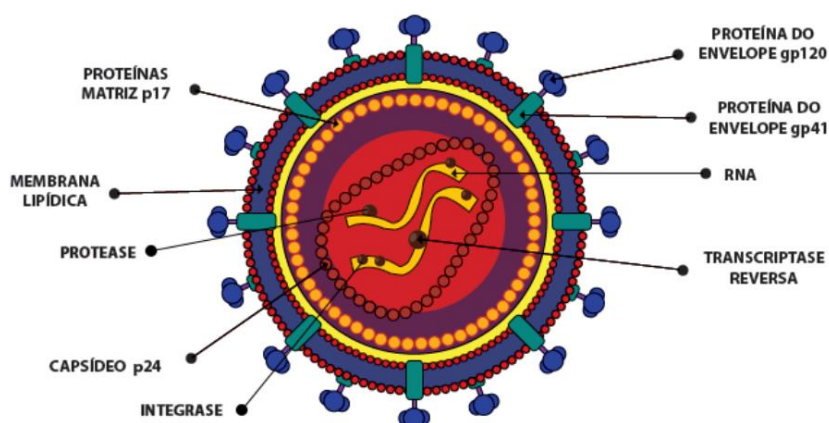
3.1 Considerações gerais sobre HIV

3.1.1 Organização, estrutura e genoma do vírus HIV

O vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV), trata-se de um retrovírus, pertencente ao gênero *Lentiviridae*, que se caracteriza por possuir em sua estrutura moléculas de RNA e a enzima transcriptase reversa, que age na transcrição do RNA viral em uma cópia de DNA (REIN, 2019) (ICTV,2009).

Tratando-se da estrutura viral, o HIV é um agente etiológico de formato esférico com cerca de 100 nm de diâmetro, constituído por proteínas estruturais e um genoma de RNA envolvidos em um envelope viral (GROTTO;PARDINI, 2006). As proteínas virais presentes no envelope são glicoproteínas 120n (gp120) e 41n (gp41), conforme figura 1.

Figura 1- Estrutura do vírus do HIV



Fonte: Adaptado de Telelab. Disponível em: <<http://telelab.aids.gov.br/>>. Acesso em: 20 de abril de 2021.

O seu interior é composto pela proteína 17 (p17), proteína matriz e em seguida pelo cerne ou capsídeo viral que é constituído pela proteína p24. Na parte interna do capsídeo, encontram-se os principais constituintes funcionais do HIV: filamentos simples de RNA e três enzimas essenciais, transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR) (BRASIL, 2014) (VOGT, 1997).

O HIV utiliza como célula alvo as moléculas CD4+ e dois receptores celulares CCR5 e CXCR4. Pode manifestar-se em dois tipos de agentes etiológicos com características próprias, são eles: HIV-1 e HIV-2 (DIMONTE; FABENI; PELLEGRINO; AQUARO, 2021). O primeiro é mais prevalente e disseminado no mundo, apresentando-se com uma maior taxa de mutação quando comparado ao segundo (HIV-2), mais prevalente na África Ocidental. O reflexo dessa característica, impacta diretamente no aumentada sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV-2 (ESBJÖRNSSON et al., 2019).

3.1.2 Origem do HIV

Os primeiros relatos de infecção pelo HIV foram descritos no final dos anos 70, nos Estados Unidos, se estabelecendo fortemente a partir do decênio de 1980, quando um grupo de jovens começou a apresentar infecção pulmonar, consideradas raras em indivíduos previamente saudáveis, causada pelo fungo *Pneumocystis jiroveci*, aparecimento de câncer do tipo *Sarcoma de Kaposi*, perda de peso súbita, linfadenopatia e comprometimento do sistema imune, tal fato, marca o surgimento do HIV em humanos (MASUR; KOVACS; SIEGEL, 2016).

Em 1981, o *Center for Disease Control prevention* (CDC) foi o órgão responsável por publicar o primeiro relatório epidemiológico e descrever que a disfunção imunológica era proveniente do vírus HIV e que a alteração imunológica era adquirida através do contato sexual (CDC, 1981). No decorrer do tempo, observou-se que usuários de drogas injetáveis, hemofílicos e pessoas que receberam transfusão de sangue e hemoderivados também começaram a apresentar sintomas compatíveis com HIV, sugerindo que o “novo vírus” poderia ser transmitido por contato sexual (homo ou heterossexual), sangue e ou hemoderivados (FAUCI; LANE, 2002).

Em pouco tempo o vírus estava disseminado em todos os continentes, tornando-se um problema de saúde mundial. Trazendo essa realidade para o Brasil, o primeiro caso de HIV notificado foi no ano 1983 na cidade de São Paulo (MARQUES, 2002) (MASUR; KOVACS; SIEGEL, 2016).

3.2 Epidemiologia

3.2.1 O HIV no mundo

O HIV configura-se como um dos principais problemas de saúde no mundo. Trata-se de uma patologia que extravasa as fronteiras da saúde, atingindo aspectos sociais, sexuais e políticos. É uma patologia heterogênea que atinge diferentes populações dentro de uma sociedade, não havendo distinção social, econômica, racial, cultural ou política. De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), até o final do ano de 2020, 37,6 milhões de pessoas viviam com HIV no mundo, destas 1,5 milhões foram infectadas no último ano. Destrinchando esse valor, sugere-se que a cada dia do ano de 2020 surgiram, aproximadamente, 4.110 novos casos de HIV (UNAIDS, 2021).

Dentro desse contexto, diversas estratégias de prevenção, controle e diagnóstico de HIV foram iniciadas pelo mundo, dentre elas destaca-se uma pactuação realizada entre a UNAIDS e a OMS onde até 2030 a epidemia pelo HIV seria extinta. A fim de alcançar esses objetivos algumas estratégias seriam inseridas nesse contexto, a primeira seria a meta “90-90-90”, uma proposta na qual até o ano de 2020, 90% das PVHIV conheceriam seu *status* sorológico; 90% de todas as pessoas que conheciam sua patologia e estariam em uso de terapia antirretroviral e 90% das pessoas com acesso à TARV estariam com supressão viral. Tais

medidas iriam impactar no número de novas infecções, na transmissão do vírus, sobrevivida das pessoas em tratamento e redução do número de óbitos (MARSH; EATON; MAHY; SABIN; AUTENRIETH; WANYEKI; DAHER; GHYS, 2019); (UNAIDS, 2021).

Contextualizado a pactuação dos ‘90-90-90’ com a realidade, até o final do ano de 2020, aproximadamente, 37,6 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV no mundo, destes 84% [68->98%] conheciam seu *status* sorológico para HIV, entre as que conheciam seu diagnóstico, 87% tinham acesso ao tratamento e das pessoas que estavam utilizando TARV, 90% tinham alcançado a supressão viral (UNAIDS, 2021).

A meta estipulada pelo programa não foi alcançada, mas por meio dos valores obtidos, foi possível realizar um diagnóstico situacional mundial, na qual foram observadas as lacunas e as fragilidades encontradas dentro do sistema, a fim de poder corrigir as arestas desse processo e por fim determinar o progresso.

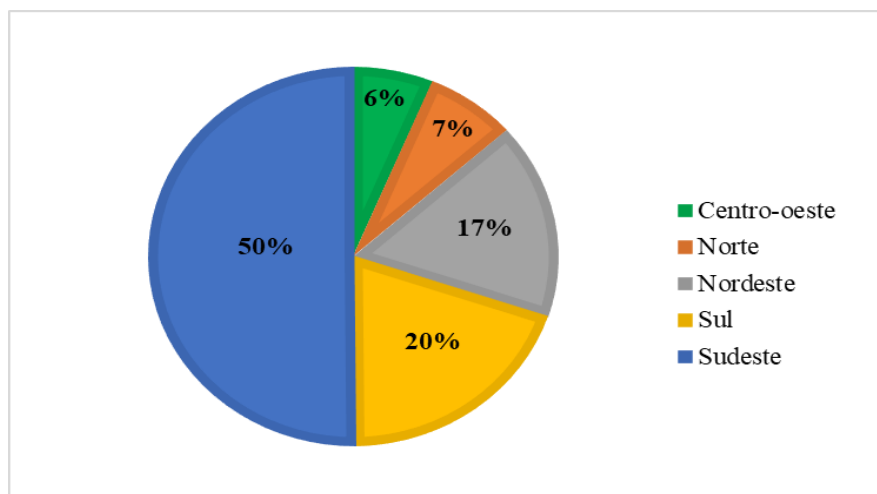
3.2.2 O HIV no Brasil

No ano de 1986, a partir da criação da Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986, casos confirmados de HIV entraram para a lista de agravos de notificação compulsória. Com o passar dos anos, a lista foi atualizada, incluindo a obrigatoriedade da notificação em infecção pelo HIV em gestantes nos anos 2000 (BRASIL,1986) (BRASIL,2000) (BRASIL 2014).

Dentro desse contexto, hoje o Brasil utiliza como metodologia estratégica para mensuração e coleta de dados de pessoas acometidas por essa infecção, a utilização de plataformas oficiais do Estado, são elas: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), onde são notificados, de forma compulsórias, casos de HIV e/ou AIDS; dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), por meio dos óbitos notificados com causa básica por HIV/AIDS; registros de exames laboratoriais disponíveis no Sistema de Informação de Exames Laboratoriais (SISCEL) e registros de dispensação de terapia antirretroviral do SICLOM. Através do monitoramento e da quantificação de casos nas últimas décadas, foi possível refletir a heterogeneidade da pandemiade HIV no Brasil (BRASIL, 2018).

Tratando-se do número de pessoas que vivem com HIV no Brasil, de 1980 a 2022, foram notificados no SINAN e registrados SISCEL e SICLOM 1.088.536, distribuído conforme figura 2 (BRASIL, 2022).

Figura 2 - Distribuição percentual de casos de HIV/AIDS notificados no SINAN e registrados no SISCEL/SICLOM, por regiões do Brasil, de 1980 a 2022



Fonte: Adaptado de Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros. Disponível em: <<http://indicadores.aids.gov.br/>>. Acesso em: 10 de março de 2023.

Dentro do cenário de distribuição da patologia por regiões, o Sudeste se destaca frente às outras regiões, desde o surgimento do HIV no Brasil até hoje é a região com mais casos confirmados, sugere-se que esse resultado é devido a maior densidade populacional, é a região com maior disponibilidade de testes rápidos (MIZEVSKI *et al.*, 2017), concentrando 50% das notificações. Quanto às outras regiões, obteve-se uma modificação nos números de casos. Até o ano de 2015 as regiões com maior número de casos em ordem decrescente eram; Sudeste, Nordeste, Sul, Centro-Oeste e Norte. No ano de 2020 houve uma modificação, a região Sul assumiu o segundo lugar entre as regiões com maior número de casos. Destaca-se que no final do ano de 2019 e o ano de 2020 foi marcado pelo surgimento da pandemia pelo SARS-COV-2, onde aconteceram inúmeras restrições sociais que podem ter impactado em subnotificações de casos.

3.2.3 O HIV no Ceará

O primeiro caso de HIV confirmado e notificado no Ceará ocorreu por volta do ano de 1983. Durante as quase quatro décadas, desde a primeira confirmação de caso, o cenário assistencial e os espaços de acolhimento às PVHIV passaram por diversas alterações. No ano de 2013, por exemplo, o Estado possuía 24 Serviços de Atendimento Especializado (SAE), sendo nove unidades na cidade de Fortaleza e o restante estratificados entre região metropolitana e interior do estado (SICLOM, 2021).

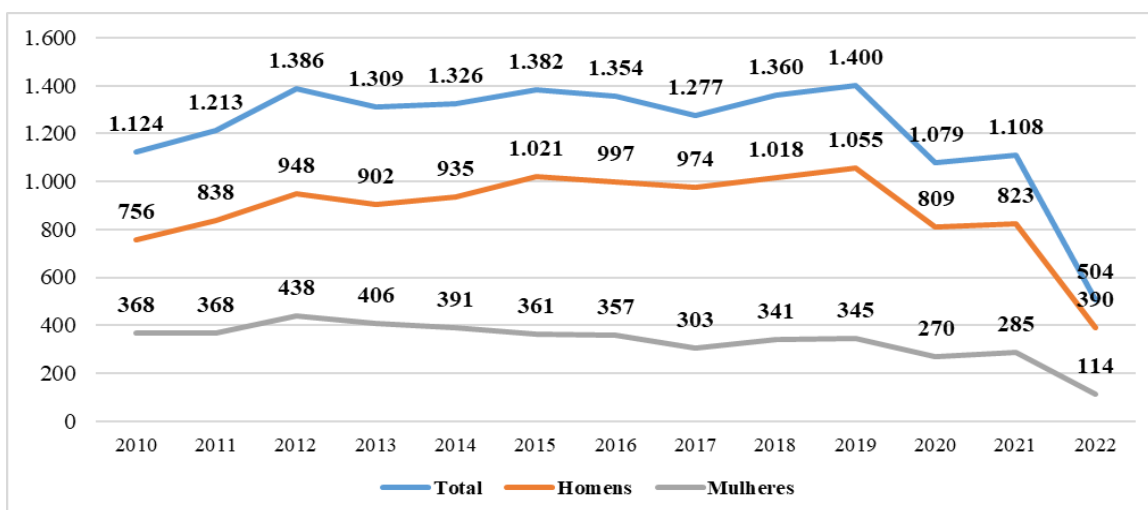
Atualmente o estado do Ceará possui 38 Serviços de Atendimento Especializado localizados em hospitais de referência, policlínicas e unidades de Atenção Primária à Saúde (APS). Distribuem-se da seguinte forma: 16 unidades concentradas na cidade de Fortaleza e 22

distribuídas entre interior e região metropolitana (BRASIL, 2021) (SICLOM,2021).

De acordo com o Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis até o final de 2022, o Ceará tinha notificado 27.629 casos de HIV, destes 57,00% (15.751 casos) concentravam-se na capital Fortaleza (UNAIDS, 2023). Analisando o número de novos casos de HIV notificados e fazendo um recorte entre os anos de 2010 a 2022, conforme a figura 3, observa-se que o maior número de novos diagnósticos ocorreu no ano de 2019 (1.400), onde ocorreu uma variação na taxa de crescimento, com um acréscimo de 24,55% novos casos quando comparado ao ano de 2010 (BRASIL, 2023).

O ano que apresentou um menor número de notificações foi o ano de 2022, notificando 504 novos casos. Quando comparado ao ano anterior, de 2021, tivemos uma diminuição de mais de 54,51%. Analisando o recorte dos anos, observa-se poucas variações durante a década, e dentro desse contexto, sugere-se que o menor número de notificação está diretamente ligado ao cenário de pandemia da COVID-19, panorama de isolamento social, menor exposição social, diminuição na busca por serviços de saúde, e, conseqüentemente, subnotificações.

Figura 3 - Casos de HIV notificados no Ceará, de acordo com o ano de diagnóstico e estratificado por sexo, entre os anos de 2010 a 2022



Fonte: Adaptado de Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros. Disponível em: <<http://indicadores.aids.gov.br/>>. Acesso em: 15 de abril de 2023.

Estratificando a figura 3, o gênero masculino se sobrepõe ao feminino, este cenário está coerente com o cenário do Brasil, onde a razão entre os sexos no ano de 2022 (2,55) e no Ceará no mesmo ano (2,9). Observa-se uma diferença considerável, quando comparada à média nacional. Sexo masculino historicamente é mais prevalente (UNAIDS, 2022).

3.3 Terapia antirretroviral

3.3.1 História da TARV

A epidemia se alastrava por todos os continentes. A busca pela identificação e isolamento do agente causador desta patologia era algo de extrema importância para o desenvolvimento de terapias e novas tecnologias em saúde que pudessem minimizar os danos causados pelo HIV (BARRÉ-SINOUSI; ROSS; DELFRAISSY, 2013).

Nesse contexto, no ano de 1987, foi dado o primeiro passo para o início da terapia antirretroviral, com a aprovação da Zidovudina (AZT) pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos. A AZT é um fármaco utilizado, inicialmente, como antineoplásico devido ao seu mecanismo de inibição da transcriptase reversa (MITSUYA; WEINHOLD; FURMAN; CLAIR; LEHRMAN; GALLO; BOLOGNESI; BARRY; BRODER, 1985), sendo posteriormente, agrupado na classe dos Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN).

Com a introdução do primeiro fármaco no mercado, os países começaram a realizar articulações para o recebimento do tratamento para HIV. Nesse contexto, Teixeira (2003) comenta sobre a primeira política de acesso à terapia antirretroviral no Brasil, que ocorreu no ano de 1990, quando o MS decidiu adquirir os medicamentos para tratamento do HIV disponíveis no mercado, porém essa ação concentrou-se no estado de São Paulo, graças ao ativismo, movimentos sociais, ações integradas dos profissionais e saúde e comunidade e judicializações. Somente em 1993 foi estabelecida uma política de distribuição nacional dos medicamentos.

Concomitante às políticas de recebimento e distribuição do AZT, o seu uso contínuo começava a ser associado ao surgimento de reações adversas que incluíam alterações hematológicas e efeitos gastrintestinais. Destacando-se a necessidade do surgimento de novos fármacos (RANG; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016). Quando entre os anos de 1991 e 1992 é lançada a didanosina (DDI) e em seguida a zalcitabina (DDC) em 1995.

Apesar do surgimento dos novos fármacos, a resposta terapêutica ao tratamento ainda era limitada, não sendo alcançada a supressão viral (LU; WU; YARLA; XU; DING; LU, 2018). Então em 1996 surge uma nova proposta terapêutica denominada de Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (*'Highly Active Antiretroviral Therapy'*/HAART). Trata-se de um protocolo que preconiza o uso de, preferencialmente, três antirretrovirais com mecanismos de ação diferentes, que possam interferir na replicação do vírus em diferentes estágios. A utilização da HAART traz inúmeros benefícios terapêuticos, tais como aumento de sobrevivência, melhora da adesão ao tratamento, devido a redução no número de medicamentos ingeridos, diminuição nos números de internações e de infecções oportunistas, demonstrando múltiplas

potencialidades frente ao tratamento com monoterapia (SHMAKOVA; GERMINI; VASSETZKY, 2020) (MELO, 2020).

Portanto, a utilização da HAART e seu acesso universal e gratuito, por meio do Sistema Único de Saúde, é um grande marco farmacológico na história da humanidade. Além da disponibilização do tratamento, o Estado pactuou a elaboração anual, ou sempre que fizer necessário, de recomendações técnicas consensuais para utilização da terapia (BRASIL, 1996).

3.3.2 Painel farmacoterapêutico de antirretrovirais disponíveis no Brasil

A virulência do HIV depende dos processos metabólicos da célula do paciente. O desenvolvimento de fármacos antirretrovirais tem como desafio encontrar células alvo dos patógenos para realizar sua ação, diante desse cenário a descoberta de enzimas virais específicas torna-se essencial (MOTA, 2019).

Partindo do pressuposto, o Brasil hoje possui 21 fármacos para tratamento do HIV, distribuídos nas formas farmacêuticas de comprimido, solução e ampola (SICLOM, 2021). Podem ser classificados em seis grandes grupos de acordo com seu mecanismo de ação, como mostra o Quadro 1.

Quadro 1 - Classes dos antirretrovirais, mecanismo de ação e os principais representantes disponíveis no Brasil

CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	MEDICAMENTOS
Combinação de doses fixas		Tenofovir + Lamivudina +Efavirenz (DFC)
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN)	Atua na enzima transcriptase reversa do HIV, resultando na finalização da cadeia de ácido nucléico e na interrupção do ciclo de replicação viral.	Abacavir (ABC)
		Lamivudina (3TC)
		Tenofovir (TDF)
		Tenofovir + Lamivudina (TDF/3TC)
		Tenofovir + Entricitabina (TDF/FTC)
		Zidovudina (AZT)
		Zidovudina + Lamivudina (AZT/3TC)
Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN)	Inativação da transcriptase reversa, impedindo a multiplicação viral.	Efavirenz (EFZ)
		Nevirapina (NVP)
		Etravirina (ETR)
Inibidor de Protease (IP)	Inibição da protease viral, impossibilitando a maturação dos variantes do HIV que se segue à saída da célula hospedeira.	Atazanavir (ATV)
		Darunavir (DRV)
		Fosamprenavir (FVP)
		Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)
		Ritonavir (RTV)
		Tipranavir (TVP)

Inibidor de Fusão (IF)	Inibidor do rearranjo estrutural da molécula de HIV, bloqueando a fusão entre o invólucro do vírus e a membrana celular da célula alvo, impedindo a entrada do RNA viral na célula alvo.	Enfuvirtida (T-20)
Inibidor da Integrase (II)	Inibição da integrase viral. O fármaco liga-se ao sítio ativo da integrase, bloqueando a etapa de transferência de DNA retroviral ao DNA humano, impedindo a replicação viral	Dolutegravir (DTG)
		Raltegravir (RAL)
Antagonista do correceptor CCR-5	Bloqueia a interação entre o CCR5 humano e gp120 do HIV, prevenindo a entrada do vírus HIV-1 R5 trópico nas células.	Maraviroque (MVQ)

Fonte: Rang e Dale, 2016; BRASIL, 2018.

3.3.3 *Objetivos e recomendações para início da terapia antirretroviral*

3.3.3.1 *Quando iniciar TARV*

Os critérios de avaliação para início da TARV passaram por diversas atualizações. No Brasil, o Ministério da Saúde é o órgão responsável por criar e difundir as orientações de início da terapia, utilizando como ferramenta nesse processo as notas técnicas e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos, atualizado no ano de 2018, que orienta o início imediato da TARV para todas as PVHIV, independentemente do estágio clínico e/ou imunológico (BRASIL, 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) fortalece a conduta de início precoce de tratamento, como cita no seu documento intitulado “*Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*”, as potencialidades do início imediato da TARV em mulheres grávidas, por exemplo, a estratégia de “TARV acelerada” melhorou a adesão e acompanhamento das pacientes. Em adultos, o uso precoce da TARV diminuiu a progressão do HIV, surgimento de infecções oportunistas e reduz, significativamente, a transmissão do vírus por via sexual (WHO, 2016).

A terapia antirretroviral traz inúmeros benefícios tais como: aumento de sobrevida; melhora dos níveis de LTCD4+ e, conseqüentemente, redução de infecções oportunistas, inibição da replicação do HIV, reduzindo a infecção a níveis não detectáveis e intransmissíveis por via sexual (PEREIRA *et al.*, 2019).

Tratando-se da transmissibilidade, Rodger *et al.* (2016) avaliou durante 1 ano e meio, em 14 países europeus, a transmissão de HIV em casais sorodivergentes, que tiveram relação sexual sem uso de preservativo, onde o parceiro com HIV estava em uso regular da TARV. Dos 1.166 casais inscritos, não foi comprovado nenhum caso de transmissão do HIV. Obteve-se um resultado promissor, que fortalece a eficácia da terapia antirretroviral.

3.3.3.2 Como iniciar a TARV

Desde o advento da HAART, o MS orienta para primeira linha de tratamento a utilização de três antirretrovirais (ARV), sendo dois pertencente à classe dos ITRN/ITRNN e o terceiro medicamento pertencente a outra classe de antirretrovirais, como ITRNN+ IP. Partindo desse pressuposto, o PCDT de manejo de infecção adulta orienta a conduta de toda equipe assistencial, conforme Quadro 2.

Quadro 2 - Terapia antirretroviral inicial preferencial para adultos

SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÕES
Adultos em início de tratamento	TDF/3TC + DTG	(300mg/300mg) “2x1”+ 50mg 1 cp de cada - 1x/dia	
Coinfecção TB-HIV sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF/3TC/EFV	(300mg/300mg/600m) DFC 1cp - 1x/dia	Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (<i>switch</i>) do EFV para DTG
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo: <ul style="list-style-type: none"> • LT-CD4+ < 100cél/s/ mm³; • Presença de infecção oportunista; • Necessidade de internação hospitalar/ doença grave; • Tuberculose disseminada. 	TDF/3TC + RAL	(300mg/300mg) “2 x 1” 1 cp - 1x/dia + 400mg 2cp ao dia - 12/12h	Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (<i>switch</i>) do RAL para DTG em até 3 meses

No Brasil a primeira linha de tratamento sugere o uso da associação Tenofovir/Lamivudina + Dolutegravir (TDF/3TC + DTG), devido ao bom perfil de eficácia e segurança, oferecendo uma boa supressão virológica e baixos níveis de toxicidade e reações adversas e apresenta boa comodidade posológica (2 comprimidos, administrado 1x ao dia) (BRASIL, 2018) (KEENE *et al.*, 2021).

O tratamento deve ser realizado de forma individualizada, a fim de evitar possíveis problemas relacionados a medicamentos. Tomando-se como base a primeira linha de tratamento (TDF/3TC + DTG), o tenofovir + lamivudina não há descrito na literatura potenciais IM, porém em algumas situações o uso de DTG precisa ser reavaliado devido ao risco de IM farmacocinética com os seguintes fármacos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, antiácidos que contêm cátions polivalente, suplementos de cálcio e ferro, pois são fármacos indutores e podem diminuir a concentração plasmática de DTG, reduzindo seu efeito terapêutico. Devido sua IM com a rifampicina é contraindicado o uso de DTG em pessoas em

tratamento para tuberculose (TB) ativa. A metformina também sofre influência quando coadministrada ao DTG, pois há uma diminuição da excreção renal da metformina, aumentando sua concentração plasmática, sendo necessário realizar ajuste de dose ou troca de medicamento (RIBERA; PODZAMCZER, 2015).

Outra interação medicamentosa com relevância é a classe dos Inibidores da Proteases (IP), representados pelo Atazanvir, Darunavir, Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir e a classe de fármacos das estatinas, representadas por sinvastatina e lovastatina. A coadministração é contraindicada, visto que, na IM ocorre a potencialização do efeito das estatinas, elevando o risco de desenvolvimento de miopatia, rbdomiólise e toxicidade hepática (BERNARDES *et al.*, 2021)

A escolha de conduta terapêutica é uma decisão multifatorial que depende de fatores intrínsecos ao paciente ou a patologia, o quadro 2 não contempla todos os esquemas terapêuticos utilizados, mas uma grande parte dos pacientes utilizam as opções terapêuticas sugeridas. Diante desse cenário, evidencia-se cada vez mais a importância da personalização de cada tratamento, respeitando a individualidade de cada paciente. Brito (2015) comenta que a terapêutica individualizada é método promissor, que garante redução de riscos relacionados aos efeitos adversos, melhora adesão do paciente e determina o tratamento farmacológico eficaz, evitando uso do método de tentativa de erro.

3.4 Modificações na terapia antirretroviral

3.4.1 Definição

Alterações da terapia antirretroviral, troca de TARV, substituição de antirretrovirais, “switch”, são as várias nomenclaturas utilizadas para falar sobre as modificações da terapia antirretroviral. Até o momento não há uma padronização do vocabulário para definir as alterações do esquema terapêutico utilizado, seja por meio da inserção ou substituição de um medicamento (BRAGA, 2016). Com o avanço da tecnologia farmacêutica, a inserção de novos fármacos no mercado e modernização dos esquemas antirretrovirais, a supressão viral tornou-se uma realidade e uma meta alcançável para as PVHIV (BRITES, 2016).

Dentro de um contexto de análise de alteração de TARV o termo supressão virológica é um dos parâmetros cruciais para realizar essa avaliação da farmacoterapia. Trata-se de um termo clínico utilizado para PVHIV que apresenta um valor quantitativo de Carga Viral (CV) menor do que 50 cópias/ml durante, no mínimo, 6 meses em uso regular da terapia. No Brasil, exames de CV < 50 cópias/ml, caracterizam uma carga viral indetectável (EACS, 2019). Vale ressaltar, que esse valor de referência pode variar de acordo com as diretrizes de cada país, a exemplo, os Estados Unidos considera supressão virológica CV < 200 cópias/mL, conforme *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV* (2019).

Estar indetectável durante o período de 6 meses, desde maio de 2019, é estar intransmissível por via sexual, de acordo com a Nota Informativa Nº 5/2019, publicado pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais (DIAHV). O documento discute sobre a correta nomenclatura e utilização dos termos, assim como fortalece a importância de uma boa adesão ao tratamento. A vinculação do termo indetectável/intransmissível traz consequências sociais positivas, combatendo estigmas estruturais e fortalecendo direitos sexuais (BRASIL, 2019).

Os principais motivos de alteração de farmacoterapia antiviral em pacientes com supressão viral são: comodidade terapêutica, com simplificação do esquema antirretroviral; diminuição dos efeitos adversos; minimizar ou erradicar interações medicamentosas; adequar esquema terapêutico à gestação e planejamento familiar (BRASIL, 2018) (BRITES, 2016).

3.4.2 Efeitos adversos

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Reação Adversa ao Medicamento (RAM) pode ser definida como uma reação a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento (OPAS, 2005). As reações constituem um problema de saúde pública mundial, dentro do cenário de pandemia do HIV, isso não é diferente. Por tratar-se de uma doença crônica e tratável, o uso contínuo de medicamentos está associado ao surgimento de RAM de diferentes gravidades e em diferentes períodos da infecção (PIO *et al.*, 2021).

As reações adversas subdividem-se em reações leves, moderada, grave e fatal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Podem surgir diversas reações adversas durante o tratamento, dentre as reações leves, bastantes comuns em início de terapia, pode-se citar efeitos gastrintestinais (náuseas, vômito), fadiga e dor de cabeça, entre outros. Alterações metabólicas também podem surgir, tais como, *diabetes mellitus*, resistência à insulina, dislipidemia, doenças cardiovasculares, câncer, etc. As reações adversas podem ser temporárias ou podem perdurar por todo o tratamento, sendo citado, portanto, como um dos principais motivos para alteração de TARV e abandono do tratamento (TORRES *et al.*, 2014) (PÁDUA *et al.*, 2007) (PROSPERI *et al.*, 2012).

Sugere-se como prováveis contribuintes para o desenvolvimento de reações adversas: variações genéticas envolvidas na modulação das respostas farmacológicas, polimorfismos dos genes codificadores de proteínas metabolizadoras propriedades farmacológicas dos medicamentos, fatores imunológicos, através da persistência da infecção e o comprometimento do sistema imunológico, que expõe o paciente a diversas co-infecções, assim como o desenvolvimento de uma resposta imunológica excessiva, ocasionando reações de hipersensibilidade (BARROCO, 2019); (PETER; CHOSHI; LEHLOENYA, 2019).

Os efeitos adversos mais comuns nas primeiras linhas de tratamento para HIV, são diarreia, cefaléia, náusea, insônia, e em menor número podem surgir alterações psicológicas com mudança de comportamento e ideação suicida. Alterações metabólicas como aumento no colesterol total e lipoproteína de baixa densidade, assim como, aumento da síntese hepática de triglicérides, são fatores preditivos para o desenvolvimento de dislipidemia, lipodistrofia e aumento do risco cardiovascular, portanto torna-se relevante realizar acompanhamento laboratorial do perfil lipídico dos pacientes em uso de TARV, e orienta-los sobre os efeitos adversos mais prevalentes nem uso de TARV (SANTEVECCHI; MILLER; CHILDS-KEAN, 2020) (MIRZA; LUTHRA; CHIRCH, 2018).

3.4.3 Falha virológica

Lima *et al.* (2020) define a falha virológica como a não supressão da carga viral após seis meses do início do tratamento ou modificação da TARV ou pela detecção de carga viral em indivíduos que a mantinha indetectável durante o tratamento. Trata-se de processo multifatorial, podendo estar relacionada a fatores do paciente, como: má adesão ao tratamento, devido efeitos adversos, posologia desconfortável, fatores psicossociais, estilo de vida, como uso de drogas lícitas e ilícitas; fatores relacionados ao vírus, como resistência inata ou adquirida a antirretrovirais, níveis altíssimos de carga viral e fatores relacionados ao regime antirretroviral como, farmacocinética subótima, interações medicamentosas farmacocinéticas ou farmacodinâmicas; erros de prescrição ou dispensação.

Diante da complexidade é necessário realizar investigação prévia, a fim de se descobrir o fator causal da falha e, no Brasil, é necessário realizar no mínimo dois exames sorológicos consecutivos de carga viral, com intervalo de quatro semanas entre eles para confirmar a falha virológica (BRASIL,2018; SIRAJ *et al.*, 2021).

Após a avaliação da falha virológica, recomenda-se a realização de teste de genotipagem como instrumento norteador para os próximos passos de manejo da infecção. A discussão sobre a realização do teste de genotipagem perpassa o cenário de seleção regime de TARV após a falha do tratamento, sendo discutido sua solicitação também para orientar a terapia inicial (MCCLUSKEY; SIEDNER; MARCONI, 2019). O teste de genotipagem avalia a susceptibilidade ou a resposta à TARV baseando-se na presença de mutações em posições previamente associadas com resistência ao antirretrovirais, a análise é realizada através do sequenciamento de genes específicos do HIV que codificam os principais alvos da terapia, como o sequenciamento da região produtora de transcriptase reversa e protease do HIV (VELOSO, FINK, LIMA 2010) (GÜNTHARD; CALVEZ; PAREDES; PILLAY; SHAFER; WENSING; JACOBSEN; RICHMAN, 2018).

Ao detectar a falha virológica, deve-se modificar a conduta terapêutica a fim de

evitar a progressão da doença e a emergência de cepas resistentes aos ARV disponíveis no mercado. O desenvolvimento de mutações e a ocorrência de resistência às terapias é um problema de saúde pública, que pode ocasionar o esgotamento das ações terapêuticas (BRASIL, 2018; KORTEN *et al.*, 2021).

A resistência antiviral já é uma realidade, no Brasil, Arruda e colaboradores (2018), a fim de monitorar a transmissão de cepas resistentes à terapia antirretroviral, realizou uma pesquisa na qual foram avaliadas 1.568 pessoas, recém diagnosticadas com HIV e virgens de TARV, onde encontrou-se uma prevalência total de resistência de 9,5% (150 sequências) dos participantes. O Sudeste foi a região que apresentou mais casos (n=56), esse dado está harmonizado com os dados epidemiológicos de número de casos de HIV diagnosticados, onde a região sudeste também se destaca. A classe de medicamentos mais envolvida nesse processo é o ITRNN (Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo), tendo como principais representantes: Efavirenz e Nevirapina. Com os resultados obtidos, deve-se avaliar políticas públicas e estratégias para controle dos casos e remissão desses eventos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local de estudo

O Serviço de Atendimento Especializado – Anastácio Magalhães, funciona na Unidade de Atenção Primária à Saúde Anastácio Magalhães (UAPS AM), localizado na cidade de Fortaleza-Ceará.

O serviço se organiza como um ambulatório de Infectologia, funciona em regime de 40 horas para prestação de assistência às pessoas que vivem com HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis. Conta com uma equipe multiprofissional composta pelo profissional Assistente Social, Enfermeiro, Farmacêutico e Médico Infectologista. Atende pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde e pacientes da rede privada de saúde.

Dentre suas atividades, pode-se citar, a realização de teste rápido para HIV, Sífilis, e Hepatite B e C, teste da prova cutânea da tuberculina, o PPD, para pacientes imunocomprometidos e pacientes de forma geral. Dispensação e orientação de uso de TARV e tratamento para infecções oportunistas, como Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), candidíase oral e vaginal, são algumas das atividades desempenhadas pelo serviço.

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, retrospectivo e de base documental, que analisou prontuários de pessoas que vivem com HIV e que realizaram modificação da terapia antirretroviral, entre agosto de 2018 a agosto de 2020, utilizou-se esse recorte, pois na

literatura existe poucas pesquisas que avaliam períodos maior do que um ano. A pesquisa avaliou pacientes assistidos no Serviço de Assistência Especializada (SAE) - Anastácio Magalhães, da Prefeitura Municipal de Fortaleza, Ceará. A unidade SAE-AM foi inaugurada no ano de 2009 e até o ano de 2021, presta assistência às PVHIV.

A coleta de dados foi realizada em fontes secundárias, para posterior avaliação e sistematização. São elas: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), prontuários dos pacientes e Formulário de Solicitação de Medicamentos.

O SICLOM apresenta-se como um sistema informatizado do Ministério da Saúde, que presta um serviço de gerenciamento logístico, afim de otimizar controle de estoque, distribuição e registro de dispensação de medicamentos antirretrovirais e para tratamento ou profilaxia de Infecções Oportunistas (IO'S).

Após a identificação dos pacientes que realizaram modificação de TARV durante o período proposto, realizou-se análise retrospectiva de dados clínicos, farmacológicos e exames bioquímicos da amostra, a fim de identificar as possíveis variações imunológicas, bioquímicas ou outras informações correlacionadas às alterações da terapia antirretroviral.

4.3 População/Amostra

A amostra foi composta por todos os pacientes assistidos no SAE AM, que realizaram modificações na TARV entre agosto de 2018 e agosto de 2020, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na pesquisa.

Utilizou-se o cálculo de amostra para variável qualitativa considerando uma população finita de pessoas atendidas ao longo do tempo que apresentavam alterações condizentes com a doença em questão. O tamanho amostral foi calculado desse modo:

$$n = \frac{Z^2 \cdot (p \cdot q) \cdot N}{e^2 (N - 1) + Z^2 \cdot (p \cdot q)}$$

Onde: n: tamanho da amostra; N: tamanho da população; p: proporção de resultados favoráveis na população; q: proporção de resultados desfavoráveis na população; Z: valor crítico para o grau de confiança (95% = 1,96); e: precisão absoluta (5%).

O valor obtido considerando uma população heterogênea (p e q = 50%) foi de 266 indivíduos no grupo de teste. Avalio-se variações intragrupo para posterior estratificação. Portanto, a amostra será composta por um n = 80.

Critérios de inclusão

- Pessoas maiores de 18 anos, atendidas exclusivamente pelo SUS, que realizaram modificação na terapia antirretroviral entre agosto de 2018 a agosto de 2020.

Critérios de exclusão

- Gestantes;
- Pacientes “em trânsito” de outros estados brasileiros;
- Pacientes transferidos para outros serviços especializados;
- Falta de informações ou informações insuficientes nas fontes secundárias de coletas de dados;
- Informações em duplicata.

4.4 Coleta de dados

Realizou-se a coleta de dados, inicialmente, por meio da emissão de relatório de trocas de tratamento da plataforma SICLOM, durante o período de agosto de 2018 a agosto de 2020. A pesquisadora foi responsável pela sua emissão.

Os relatórios de trocas de tratamento foram importados da plataforma SICLOM, no formato de planilhas do *Microsoft Excel*, no qual posteriormente foram avaliados e distribuídos em um *drive* previamente elaborado na plataforma *Google Drive*, respeitando os critérios de inclusão e exclusão citados e realizou-se o dimensionamento do tamanho da amostra. O estudo analisou as seguintes variáveis: Sociodemográficas, idade, sexo, raça e escolaridade.

A segunda parte da análise foi relacionada às propriedades clínicas do paciente, sendo avaliado: ano do diagnóstico do HIV, presença de comorbidades, dosagem de carga viral (vírus/ml), contagem de células TCD4+ (células/mm³) e exames bioquímicos.

A terceira etapa avaliou características referentes à terapia antirretroviral, como: esquema terapêutico utilizado, tempo de tratamento, número de modificação de TARV, motivo de alteração de tratamento e adesão ao tratamento.

4.5 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal do Ceará, com número de CAAE 41806720.4.0000.5054. Atendendo os critérios estabelecidos pela Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas com seres humanos.

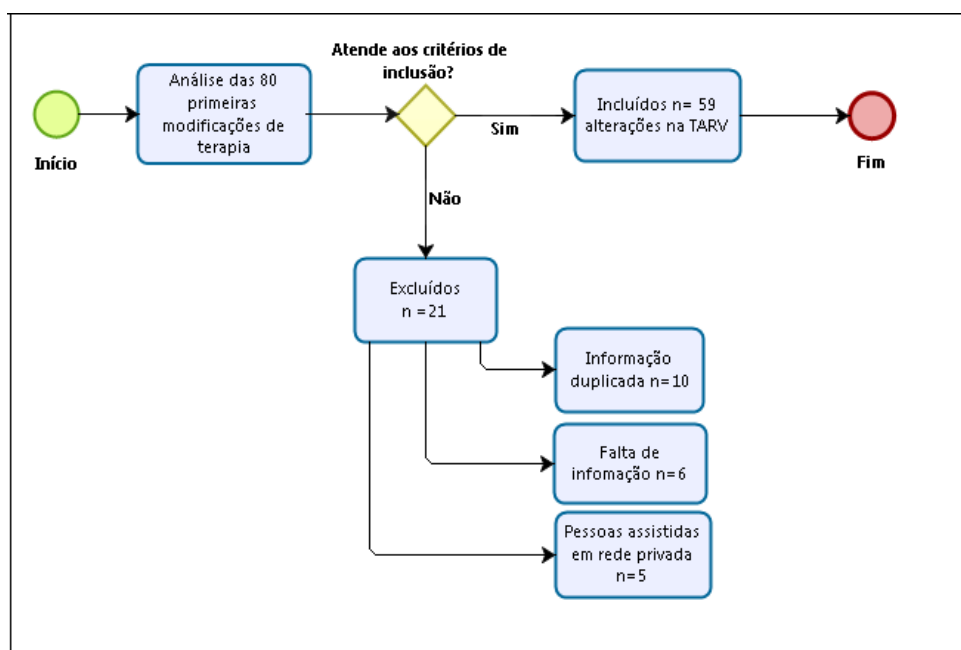
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Características sociodemográficas

Realizou-se uma pesquisa onde foi avaliado, com base no cálculo do tamanho da amostra, as 80 primeiras modificações de terapia antirretroviral realizadas entre agosto de 2018 a agosto de 2020. Desse total, após a aplicação dos critérios de exclusão, a amostra foi reduzida para 59 participantes, conforme figura 4.

O principal motivo de exclusão foram as informações em duplicada, correspondendo a 47,62% (n=10). O segundo maior motivo, 28,58% (n=6) foi devido à falta de informações, dados incompletos, preenchimento incorreto nas bases de dados utilizadas na pesquisa. Por último, correspondendo a 23,80% (n=5), foram excluídos pacientes que eram acompanhados pelo sistema privado de saúde e realizavam apenas o acompanhamento farmacoterapêutico via SUS. A TARV não é disponibilizada, no Brasil, via instituições particulares, todos os medicamentos antirretrovirais são disponibilizados exclusivamente pelo SUS, portanto todas as PVHIV recebem os medicamentos em serviços públicos, podendo realizar consultas, exames via particular.

Figura 4 – Fluxograma do processo de inclusão/exclusão e definição do tamanho da amostra



Até agosto de 2020, a unidade SAE-AM possuía 266 pacientes em tratamento, incluindo pacientes atendidos exclusivamente pelo SUS e rede privada. Conforme critérios de inclusão, a pesquisa avaliou 59 pacientes, o que corresponde a 22,18% dos pacientes assistidos pela unidade. Dos 59 participantes que realizaram modificação da terapia, 81,35 % (n=48) era do sexo masculino, conforme a tabela 1, cuja a razão entre os sexos foi 4,3. Tratando-se do número de pessoas diagnosticadas, historicamente, o sexo masculino se sobressai em relação ao feminino. Avaliando as características dos novos casos de HIV diagnosticados na Europa no ano de 2018, a proporção entre os sexos foi de 1,8. Estratificando a Europa por região, essa proporção foi respeitada, o sexo masculino foi mais prevalente, nesse contexto a Europa Central foi a região que mais se destacou, com uma proporção entre os sexos de 5,6 (EACS, 2019).

No Brasil, a taxa de infecções entre os homens também é maior, no ano de 2019 a razão entre os sexos foi de 2,3. Desde o ano de 2017 essa proporção se repete (BRASIL, 2021). Confrontando a participação do sexo masculino na pesquisa, a realidade nacional, observa-se

uma diferença considerável, que sugere que o SAE-AM, apresenta essa disparidade devido ao fato de que da unidade não atender gestantes. Na cidade de Fortaleza, as gestantes que vivem com HIV, possuem serviços de atendimento exclusivo, assim como, o fato do SAE-AM está inserido na estrutura física da atenção primária as mulheres optam por não permanecer nos instrumentos de saúde do seu território, tais fatos impacta na mensuração da patologia por sexo.

Tabela 1 - Categorização sociodemográfica de pessoas vivendo com HIV que realizaram modificações de terapia entre agosto de 2018 a agosto de 2020

Variáveis	Categoria	n	%
Sexo	Feminino	11	18,65
	Masculino	48	81,35
Cor	Branca	8	13,56
	Parda	24	40,68
	Preta	1	1,70
	Não Informado	26	44,06
Faixa etária	20-29 anos	9	15,3
	30-39 anos	20	33,9
	40-49 anos	20	33,9
	50 anos ou mais	10	16,9
Nível de escolaridade	1 a 3 anos	1	1,70
	4 a 7 anos	7	11,88
	8 a 11 anos	10	16,95
	12 anos ou mais	6	10,17
	Não informado	35	59,3
TOTAL		59	100

Quanto à idade, duas faixas etárias obtiveram a mesma representatividade de 33,9%, pessoas entre 30 a 39 anos e 40 a 49 anos. A faixa etária de 50 anos ou mais, participa de 16,9% da população total e entre 20-29 anos, representa 15% dos pacientes assistidos. A média de idade foi de 39 anos (mínimo: 24; máximo:70). Comparando a média de idade Moura (2017) obteve um valor semelhante, com um intervalo de idade de 20-39 anos, em uma análise de perfil epidemiológico de PVHIV em uma cidade de Minas Gerais. Santos *et al.* (2022) apresentou um resultado diferente, com uma média de 54,4 anos, em sua análise de eficácia da terapia antirretroviral, após a troca de tratamento, em 100 pacientes na cidade de Belo Horizonte. Observa-se que não existe um padrão de faixa etária para a tabulação dos dados, portanto utilizou-se os intervalos de idade com base no cadastramento de usuários na plataforma SICLON.

Tratando-se do nível de escolaridade, 59,3% dos casos não foi informado o nível, tal número corresponde a maior parcela dos participantes do estudo. O segundo maior representante, foram as pessoas que estudaram de 8 a 11 anos, convertendo os anos para níveis de escolaridade, significa, que as pessoas, aproximadamente, concluíram até o ensino médio, o que é considerado um

bom resultado, visto que o nível de entendimento, assim como a leitura, são fatos que impactam diretamente na adesão do paciente. A média de nível de escolaridade obtida na pesquisa converge com a média nacional obtida na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), os quais nos anos de 2017 obtiveram uma média de 8,9 anos de estudos, em 2018; 9,3 anos, 2019; 9,4 anos (IBGE, 2020).

O nível de escolaridade está relacionado à melhor adesão ao tratamento. Freitas *et al.* (2021), avaliou as variações psicossociais e a adesão a TARV em pacientes atendidos no Hospital de Base em São José do Rio Preto (SP), cujo resultado confirmou que o nível de escolaridade está associado a uma maior probabilidade de compreender as orientações realizadas pelos profissionais de saúde, assim como entender a relevância do tratamento para a sua condição de saúde.

Comenta-se ainda sobre as características de cor e nível de escolaridade, cuja falta de preenchimento dos dados se destacou entre os parâmetros estabelecidos. O alto rodízio da equipe assistencial, assim como falhas de preenchimentos e cadastramento do usuário, impactam diretamente na elaboração de um perfil assistencial, diagnóstico situacional da unidade, pois as informações não estão fidedignas à realidade. A falta de preenchimento de dados é uma das fragilidades do serviço. Seignemartin *et al.* (2013), comenta em seu artigo que o preenchimento incorreto dos registros em prontuários dificulta compreender o histórico clínico do paciente e fragiliza o planejamento da assistência, comprometendo a segurança e o cuidado ao paciente.

5.2 Caracterização e frequência das modificações da TARV

Respeitando os critérios de inclusão, 59 pacientes realizaram alguma modificação na terapia antirretroviral, esse quantitativo de pacientes efetuou 129 alterações de tratamento, totalizando uma média 2,18 alterações de TARV por paciente, dos quais pelo menos 44 pacientes, realizaram no mínimo 2 modificações de terapia. O maior número de troca de tratamento encontrado foi 6 modificações, realizadas por um único paciente, como mostra a tabela 2.

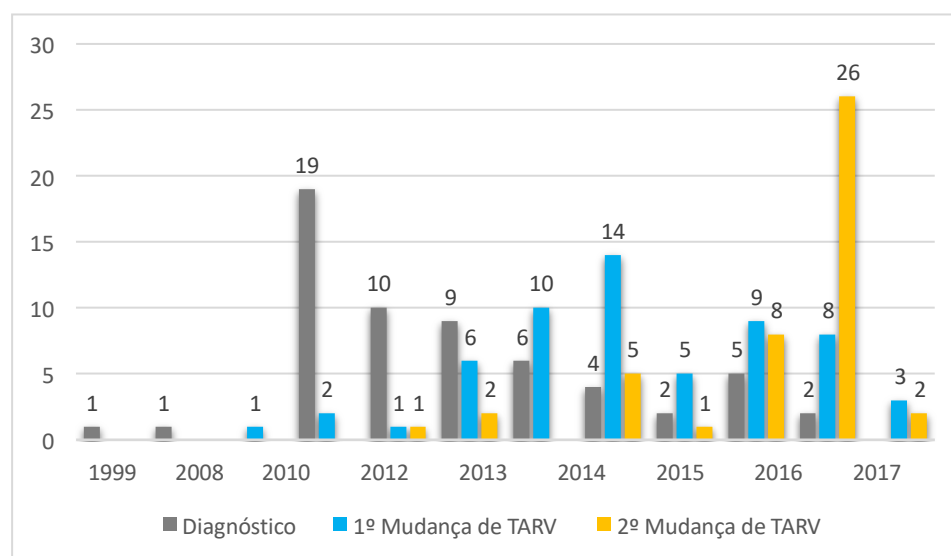
Tabela 2 - Número de modificações da TARV por paciente

Nº de modificações	Nº de pacientes	%	% acumulado
1	14	23,8	23,8
2	30	50,9	74,7
3	8	13,5	88,2
4 ou +	7	11,8	100
Total	129	59	100

Realizou-se uma distribuição temporal dos dados obtidos, desde o diagnóstico de HIV até as duas primeiras modificações de terapia, entre aos anos de 1999 a 2020, a fim de avaliar se existe correlação entre tempo de exposição ao tratamento e modificação de terapia. Em relação ao diagnóstico o ano de 2012 se destacou, obtendo o maior número de casos,

correspondendo a 20,33% do total, conforme figura 5. Comparando o resultado obtido com a novos casos de HIV notificados no SINAN e registrados no SISCEL/SICLOM no Brasil, obteve-se uma leve disparidade, o ano que registrou mais novos casos foi em 2013, com 43.493 casos, seguido por 2012, com 42.602 novos diagnósticos. Quando comparado SAE AM x Fortaleza, obtém-se o mesmo resultado, o ano de 2012 registrou o maior número de casos, correspondendo a 786 novos casos (BRASIL, 2021).

Figura 5 – Correlação entre ano de diagnóstico de HIV e as primeiras modificações de terapia



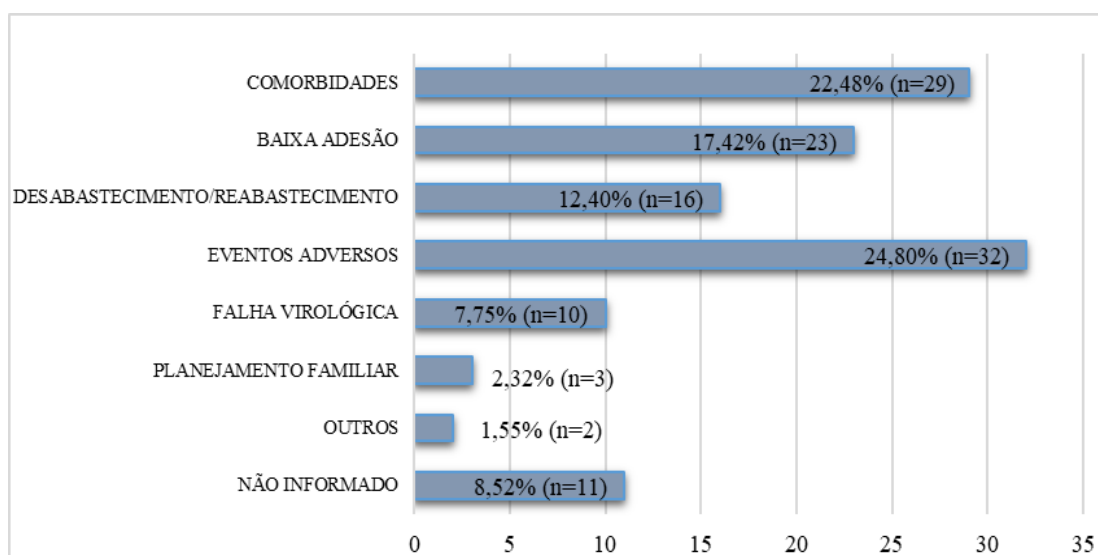
Em relação a primeira modificação o ano de 2016 se destacou, 23,72% (n=14) dos pacientes realizaram sua primeira alteração. Correlacionando o ano e o tipo de medicamento retirando/inserido no tratamento, sugere-se que 2016 destacou-se devido a expansão do uso do medicamento Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (“3 em 1”) para todos os pacientes assistidos via SUS, tal modificação do protocolo ocorreu a partir de maio de 2015. Essa medida de inclusão da combinação de doses fixas, atende às recomendações da OMS, e inclui o tratamento para todos os pacientes, independente do estágio de tratamento do paciente, visto que, seu uso era preconizado apenas para pessoas em início de tratamento (UNAIS, 2015).

A segunda modificação de terapia ocorreu, principalmente, no ano de 2019, onde 44,06% (n=26) realizaram alteração de TARV. Com base na pesquisa em questão, o principal motivo acerca da alteração, é o número de reações adversas envolta do medicamento Efavirenz, porém não foram descritos os tipos de reações ou sua gravidade. Com base na literatura as reações adversas envoltas do Efavirenz, podem ser eventos neuropsiquiátricos que incluem sonhos vividos, distúrbios do sono, nervosismo, ansiedade, depressão e tonturas, que tendem a diminuir após o primeiro mês ou podem persistir por longos períodos (DALWADI *et al.*, 2018). Vale ressaltar que assim como os medicamentos de outros grupos farmacológicos, algumas reações adversas só conseguem ser percebidas na fase IV de desenvolvimento de novos

fármacos, a fase de farmacovigilância e pós comercialização.

Discutindo sobre os motivos da modificação da terapia, observa-se os mais variados tipos, portanto, estratificou-se as alterações em grandes grupos tomando como base a justificativa utilizada pelos profissionais da saúde no ato da prescrição de medicamentos e inseridos na plataforma SICLOM. Segue figura 6 com o demonstrativo da distribuição.

Figura 6 - Principais motivos de alteração de terapia antirretroviral



As principais alterações ocorreram devido a eventos adversos, principalmente efeitos gastrointestinais, cefaleia, sendo a causa mais prevalente, correspondendo a 24,80%. Em seguida, as comorbidades corresponderam a 22,48%, das alterações destacando-se, principalmente, as dislipidemias e a tuberculose. O terceiro motivo é a baixa adesão atingindo 17,83% das alterações, seguido por problemas no abastecimento de medicamentos atingindo 12,40% das modificações. A falha virológica correspondeu a 7,75% das alterações, planejamento familiar a 2,32%, não informado 8,52% e outros motivos 3,9%, como mostra a figura 6.

Avaliando-se a estratificação acima, observa-se que os eventos adversos são a principal causa de modificação de TARV, onde o principal medicamento envolvido é o Efavirenz (EFZ), n=28, seguido por Lopinavir + Ritonavir, n=1 e Dolutegravir (DTG), n=1. Em dois casos de eventos adversos não foi descrito o medicamento causador do evento.

O resultado está coerente com o estudo realizado por Sobrino-Jiménez *et al.* (2016), na Bolívia, na cidade de La Paz, onde avaliou-se as razões para modificação de TARV em pacientes hospitalizados, onde 92 pacientes sofreram alteração de prescrição, destes, 46,7% foi devido a efeitos adversos, seguido de melhoria de adesão, através da simplificação de dose (27,2%), falha no tratamento (17,4%) e interações medicamentosas (8,7%).

No Brasil, Lima (2019) realizou um estudo do tipo caso-controle no Instituto de

Medicina Integral (IMIP), em Recife-PE, com o objetivo de determinar a frequência dos efeitos adversos e suas implicações na TARV em PVHIV. Dos 468 pacientes acompanhados, 51,18% realizaram troca de terapia devido aos efeitos adversos. Os principais efeitos adversos mensurados foram: Náuseas (16,1%), cefaleia (14,98%), diarreia (12,66%) e tontura (8,61%), trata-se de efeitos adversos comuns à grande maioria dos medicamentos.

Os dois estudos citados, apresentam resultados semelhantes ao encontrado na pesquisa, onde os efeitos adversos se consolidam como a principal causa de modificação de terapia, assim como os tipos de reações adversas encontradas. Avaliando outras pesquisas e estudos, uma fragilidade do SAE-AM, que reflete diretamente na mensuração dos dados, é a falta de informação em prontuários e na plataforma SICLOM. Encontrou-se registros incompletos de descrição dos efeitos adversos, o que dificultou classificá-las, quanto a causalidade e/ou gravidade. A falta de prontuário virtual integrado, assim como, a rotatividade da equipe assistencial, podem influenciar negativamente no preenchimento de dados e na padronização dos termos utilizados para preenchimento de ferramentas do sistemas e formulários assistenciais.

O segundo maior motivo de alteração de terapia foi o surgimento/presença de comorbidade (22,48%), a principal descrita foi a dislipidemia (n=24) correspondendo a 86,22%, seguida por tuberculose (TB) ativa apresentando 10,34% (n=3) dos casos; 1 caso de Insuficiência Renal Aguda (IRA) e 1 caso de hepatite, representando, cada uma, 3,44 %. O resultado obtido, assim como a disparidade de frequência entre as comorbidades é corroborado pela pesquisa realizada por Bune, Yalew e Kumie (2019) que realizou um estudo transversal em dois hospitais da Etiópia, onde foi avaliado e prevalência de dislipidemia em paciente exposto a TARV e pacientes virgem de tratamento, pacientes já expostos a terapia apresentaram 60,4% a mais de chances de desenvolver alguma dislipidemia.

Diante dessa perspectiva pesquisas sugerem que tanto o HIV quanto a TARV podem ter um papel no desenvolvimento de distúrbios metabólicos (ERGIN *et al.*, 2020). A síndrome metabólica em PVHIV ainda não está totalmente esclarecida, pressupõe-se que a própria fisiopatologia do HIV com o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios, ativação secundária e o aumento da resistência à insulina, podem se destacar nesse processo. Tratando-se do uso de antirretrovirais, particularmente, os mais antigos, como os Inibidores de Protease (IP), sendo mais acentuado casos de hipercolesterolemia em pacientes em uso de ritonavir e a associação lopinavir + ritonavir. O Efavirenz, apesar de pertencer a classe Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN), também manifestou alterações lipídicas em PVHIV (ECHECOPAR-SABOGAL *et al.*, 2017).

Para além de distúrbios metabólicos, o último *Guideline da American Heart Association/ American College of Cardiology*, realizado no ano de 2018, destaca a infecção por

HIV como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovascular, onde o HIV pode acelerar o desenvolvimento de aterosclerose por meio de vários mecanismos, dentre eles a ativação imunológica, inflamação crônica, a exposição aos antirretrovirais, presença de outras comorbidades como insuficiência renal, doenças oportunistas, entre outros. A fim de evitar tal cenário é de suma importância o tratamento das dislipidemias (GRUNDY *et al.*, 2019).

Problemas com adesão foi o terceiro motivo mais prevalente e decisivo para modificação da terapia, correspondendo a 17,82 % das alterações. Ao longo do tempo a infecção pelo HIV chegou a um *status* de doença crônica e tratável e essa nomenclatura só foi possível graças ao surgimento e inserção da TARV (SALAMI *et al.*, 2010). Em um cenário onde a principal forma de tratamento é a utilização dos antirretrovirais, aderir ao tratamento torna-se essencial para alcançar sucesso terapêutico.

A adesão é um processo complexo e multifatorial. Iacob, Iacob e Jugulete (2017) traz em sua literatura que existem quatro fatores principais que podem influenciar as fases relacionadas à adesão à TARV, são elas; o medicamento selecionado, o comprometimento por parte da equipe assistencial, o paciente e o contexto social e familiar inserido nesse processo. Paramesha e Chacko (2019) em sua análise, realizou uma revisão sistemática sobre a visão global dos fatores que influenciam a adesão à TARV, os principais resultados encontrados foram: relações de uso abusivo de substâncias lícitas e ilícitas, restrições sociais e financeiras, problemas de saúde na esfera psíquica e o estigma e preconceito envolto da doença.

Ainda destrinchando as alterações de TARV, o abastecimento das unidades de dispensação também foi citado como motivo de modificação, correspondendo a 12,40%. O ciclo de Assistência Farmacêutica em volta dos medicamentos utilizados para o tratamento de HIV é complexo e começa na seleção dos medicamentos utilizados. No Brasil todos os medicamentos padronizados para tratamento do HIV são adquiridos via MS, que realiza a sua distribuição através da Secretaria Estadual de Saúde, que repassa as orientações de controle logístico às Unidades de Dispensação de Medicamentos (UDM). Além disso, os municípios/UDM possuem autonomia para a gestão local, construção de fluxos assistenciais, gerenciamento de estoque, avaliação clínica/laboratorial do paciente, dentre outros.

Durante o período de análise, foram realizadas 16 alterações de TARV, com a justificativa de desabastecimento e reabastecimento. Uma única terapia esteve envolvida no processo de desabastecimento o Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (DFC). Até o ano de 2014, esses três princípios ativos eram dispensados de forma separada, a partir do ano de 2014 foi lançado a apresentação dessa combinação em dose fixa e dose única, portanto, todos os pacientes que faziam uso da apresentação em forma separada, passaram por essa modificação, porém no período da transição houve inconstâncias no abastecimento do medicamento a nível nacional, extrapolando a unidade SAE-AM. Posteriormente houve a regularização do estoque.

Mudança de terapia por ruptura de estoque, trata-se de uma problemática delicada, pois, refere-se a falhas no controle de abastecimento, um problema administrativo e gerencial. A troca por esse motivo é preocupante e arriscada, pois abre margem para problemas relacionados à adesão, risco de eventos adversos, possibilidade de resistência viral, assim como aumento de custo devido a substituição do tratamento anterior, portanto deve ser evitada ao máximo. Porém, Vale ressaltar que durante esse período nenhum paciente ficou sem realizar o tratamento, todos os pacientes permaneceram assistidos.

Destaca-se também como causa de modificação de esquema terapêutico, a falha virológica (7,75%). No Brasil, com base no PCDT, manejo da infecção pelo HIV em adultos, a falha virológica pode ser definida como o estado onde o paciente apresenta carga viral detectável após seis meses do início ou da modificação do tratamento, em indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento. Como protocolo de segurança é recomendado, que todos os casos com CV detectável devem ser realizados uma coleta de exames, para confirmação de dados, após quatro semanas do exame anterior (BRASIL, 2018).

A falha virológica é uma realidade mundial. Vários fatores podem predispor o paciente a desenvolvê-la, podemos classificar as causas em três grandes grupos: inerentes ao vírus, causa farmacológica e falta de adesão a tratamento (DEEKS et al., 2009). Dentro desse contexto de causalidade, a resistência aos antirretrovirais é um dos principais obstáculos para sustentar a supressão do HIV (PENNING, 2013), podendo ser classificada em resistência adquirida ou transmitida. A primeira é ocasionada pela pressão seletiva produzida pelos antirretrovirais, devido à baixa concentração mínima inibitória, ocasionada pela má adesão. O segundo, ocorre quando um indivíduo virgem de tratamento é infectado com uma cepa viral já resistente à terapia convencional, é um tipo de transmissão mais rara de acontecer, mas que na última década houve um aumento progressivo da taxa de resistência (MCCLUSKEY et al., 2019) (BRASIL, 2018).

A falha virológica é uma realidade mundial. Vários fatores podem predispor o paciente a desenvolvê-la, podemos classificar as causas em três grandes grupos: causas inerentes ao vírus, causa farmacológica e falta de adesão a tratamento (DEEKS et al., 2009). Dentro desse contexto de causalidade, a resistência aos antirretrovirais é um dos principais obstáculos para sustentar a supressão do HIV (PENNING, 2013), podendo ser classificada em resistência adquirida ou transmitida. A primeira é ocasionada pela pressão seletiva produzida pelos antirretrovirais, devido à baixa concentração mínima inibitória, ocasionada pela má adesão. O segundo, ocorre quando um indivíduo virgem de tratamento é infectado com uma cepa viral já resistente à terapia convencional, é um tipo de transmissão mais rara de acontecer, mas que na última década houve um aumento progressivo da taxa de resistência (MCCLUSKEY et al., 2019) (BRASIL, 2018).

No cenário de falhas, a ferramenta essencial utilizada para confirmar e sugerir uma prescrição guiada e personalizada para o paciente, é o exame de genotipagem. O teste de resistência genotípica avalia a suscetibilidade ou a resposta à terapia para as drogas antirretrovirais, baseada na presença de mutações em posições previamente associadas com resistência ao antirretrovirais, pelo sequenciamento de genes específicos do HIV que codificam os principais alvos da terapia (VERGNE *et al.*, 2006). Portanto, a realização do exame é essencial para estimar a prevalência de mutações e sua associação com o estadiamento clínico, para obter dados epidemiológicos a respeito de resistência transmitida, configurando-se como um importante instrumento para a promoção de políticas preventiva de resistência. Por isso, a partir de 2002, foi instituída no Brasil uma rede de laboratórios para a realização do teste de genotipagem, a chamada RENAGENO. Hoje a fim de otimizar o teste de genotipagem, respeitando a sua sensibilidade e a fim de oferecer um laudo mais assertivo, realizou-se pactuações e critérios para a sua solicitação, são elas; Falha virológica confirmada em dois exames consecutivos de CV-HIV, com intervalo de quatro semanas entre eles; CV-HIV superior a 500 cópias/mL; Uso regular de TARV por pelo menos seis meses (BRASIL, 2018).

Sobre a pesquisa em questão, foram identificadas 10 suspeitas de falha virológica, o que corresponde a 7,75%, das alterações de TARV. Todos pacientes com suspeita de falha, realizaram exames de genotipagem e realizaram a alteração na terapia, conforme resultado obtido.

Na pesquisa em questão, três pacientes mulheres modificaram a terapia devido ao planejamento familiar e desejo de reprodução. Baseando-se na lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, o planejamento familiar pode ser definido como um conjunto de ações em que são apresentados os meios e oferecidos os recursos, para auxiliar os indivíduos em sua reprodução, ou na prevenção de uma gravidez não desejada (BRASIL, 1996). As três pacientes que realizaram a modificação da TARV, foi devido ao uso do DTG nos esquemas terapêuticos.

A discussão sobre o uso do dolutegravir no período periconcepcional (8 semanas antes e depois da data estimada da concepção) é algo recente e que passa por constantes atualizações. De acordo com PDCT de 2018, o DTG é contraindicado para uso em MVHIV (Mulheres Vivendo com HIV) que estejam em planejamento familiar, devido ao risco potencial de defeitos no tubo neural (BRASIL, 2018). O bulário eletrônico disponibilizado pela ANVISA, assim como o Ofício Circular Nº 11/2020, disponibilizado pelo MS, comenta sobre o risco de má formação, orientando que o uso deve ser justificado somente se o benefício esperado for maior o risco potencial para o feto (FRIOCRUZ, 2020) (BRASIL, 2020). Vale ressaltar que as modificações ocorreram antes da promulgação do ofício. A fim de evitar problemas congênitos e garantir a reprodução segura das MVHIV é fundamental que toda equipe assistencial esteja alinhada com os protocolos de tratamento de mulheres em idade fértil, tornando-se crucial que

toda essa informação chegue diretamente no paciente.

Quanto a estratificação “outros” (3,9%), considerou-se todas alterações que tiveram frequência menor que 3, são elas: duas interações medicamentosas envolvendo a carbamazepina, uma tentativa de suicídio, uma aplicação de Nota informativa Nº 59/17, emitida pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, que orienta a substituição do Lopinavir 200mg + Ritonavir 50mg por Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg, para pessoas vivendo com HIV acima de 12 anos (BRASIL, 2017).

5.3 Características farmacológicas

Analisando os pacientes que realizaram modificação de TARV em um recorte de agosto de 2018 a agosto de 2020 e fazendo uma análise retrospectiva desses pacientes, foi possível abranger modificações realizadas desde o ano de 2012 a 2020. Dentro deste período, novos esquemas terapêuticos foram inseridos, novas atualizações no PDCT e isso reflete em um maior número de opções terapêuticas para garantir a eficácia e segurança do tratamento para as PVHIV. Dentro desse cenário, realizou-se uma estratificação das modificações de terapia, como base nos medicamentos, conforme a quadro 3.

Quadro 3 - Análise da frequência de uso de medicamentos na terapia inicial e nas suas modificações

Medicamento	TARV inicial	Primeira modificação	Segunda modificação	Terceira modificação	Quarta modificação
(Tenofovir + lamivudina + efavirenz) DFC	12	31	8	8	1
(Tenofovir + lamivudina)(Efavirenz) (TDF/3TC) (EFV)	20	3	3	-	1
(Tenofovir + lamivudina)(Dolutegravir) (TDF/3TC) (DTG)	4	21	29	4	8
(Zidovudina + lamivudina)(Efavirenz) (AZT/3TC) (EFZ)	20	2	-	-	-
(Zidovudina + lamivudina)(Nevirapina) (AZT/3TC) (NVP)	1	-	-	-	-
(Zidovudina + lamivudina)(Raltegravir) (AZT/3TC) (RAL)	1	-	-	-	-
(Zidovudina + lamivudina)(Atazanavir) (AZT/3TC) (ATV)	-	1	-	-	-
(Zidovudina + lamivudina) (Atazanavir) (Tenofovir) (AZT/3TC) (ATV) (TDF)	-	-	1	1	-
(Tenofovir + lamivudina) (Atazanavir) (TDF/3TC)(ATV)	-	1	2	2	-
(Tenofovir + lamivudina)(Darunavir) (TDF/3TC) (DRV)	-	-	1	-	-
(Tenofovir + lamivudina)(Lopinavir) (TDF/3TC) (LPV)	1	-	1	-	-

Obteve-se dez diferentes terapias utilizadas. Analisando, primeiramente, o esquema terapêutico inicial, observa-se que a maior prevalência ocorreu entre Tenofovir/Lamivudina + Efavirenz e Zidovudina/Lamivudina + Efavirenz, quanto ao grupo farmacológico os dois esquemas pertencem ao grupo dos Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN) e Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN). A posologia proposta, obedece às recomendações do PCDT 2018, quanto à utilização do esquema inicial de 2 ITRN e 1 ITRNN, porém está em desacordo com os medicamentos utilizados, visto que a primeira linha de tratamento indicado é: (TDF/3TC) (DTG), porém vale ressaltar que o DTG chegou ao Brasil, a partir do ano de 2018, e com base no ano de diagnóstico dos pacientes, apenas 8 pessoas descobriram o HIV após a chegada no DTG (BRASIL,2018).

Com base no exposto, realizou-se um cruzamento entre os anos de diagnósticos e os documentos orientadores daquele ano, chegando ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, do ano de 2013, onde a orientação proposta como primeira linha de tratamento é: TDF/3TC/EFV, naquele cenário a apresentação desse medicamento era realizado em um único comprimido de tenofovir /lamivudina e um comprimido de Efavirenz. A partir de junho de 2014, chega ao Brasil a apresentação farmacêutica do TDF/3TC/EFV, em um único comprimido, uma associação de doses combinadas, popularmente conhecida como “3 em 1”, ocasionando uma revolução para as PVHIV, onde o tratamento do HIV ficou condicionado a administração de um único medicamento, facilitando a adesão (BRASIL, 2013).

A segunda linha de tratamento proposto foi zidovudina com lamivudina (AZT/3TC) e Efavirenz (EFV), utilizado por pacientes que tinham contraindicação ao uso do TDF, devido sua nefrotoxicidade, são eles pessoas que possuem diabetes, hipertensão, negros, idosos, pessoas com baixo peso corporal (especialmente mulheres), doença pelo HIV avançada ou insuficiência renal pré-existente e no uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos (BRASIL, 2013) (BRASIL, 2018).

Observa-se único caso de prescrição Zidovudina/Lamivudina + Nevirapina (AZT/3TC)(NVP), esse esquema é utilizado, geralmente, quando existem efeitos adversos de relevância clínica após uso de Efavirenz, por exemplo, surgimento de Ginecomastia pós utilização do fármaco. Quanto a terapia de Zidovudina/Lamivudina + Raltegravir (AZT/3TC)(RAL), observa-se prescrição única, esse esquema é indicado para pacientes com coinfeção TB-HIV, ou contagem de LTCD4+ <100 céls/mm³, presença de outras infecções oportunistas, necessidade de internação hospitalar (BRASIL, 2018). Portanto, todos os esquemas terapêuticos iniciais estão coerentes com o PCDT.

As primeiras modificações surgiram, e a principal alteração na prescrição foi a utilização da Combinação de Doses Fixas (DFC), 52,54% das modificações, onde existe uma

relação inversamente proporcional entre o uso de DFC, e o uso de (TDF/3TC) (EFV). Observa-se as primeiras substituições sugestivas de falha virológica, devido a utilização de Zidovudina/Lamivudina + Atazanavir com reforço de Ritonavir (AZT/3TC) (ATV/r) e Tenofovir e Lamivudina + Atazanavir com reforço de Ritonavir (TDF/3TC)(ATV/r), pois trata-se de terapias de resgate, a indicação está de acordo com a orientação do PDCT, utilização de Inibidores de Protease (IP).

A segunda troca de terapia observa-se uma prevalência de esquemas utilizando (TDF/3TC)(DTG), esse aumento pode ser justificativo devido às próprias condições farmacológicas que a associação medicamentosa oferece, o medicamento apresenta-se com perfil seguro, eficaz, garantindo supressão virológica, aumento da imunidade (BRASIL,2018). Quanto às possíveis falhas de tratamento, devido ao uso de terapia de resgate, obteve-se um aumento, passando de dois possíveis casos, para 5, um aumento de, aproximadamente, 125%.

Analisando a durabilidade de cada esquema antirretroviral, 44,06% dos pacientes mudaram o tratamento após trinta meses de terapia, conforme quadro 4. Quanto aos extremos desse grupo, o tempo máximo de tratamento sem alteração foram cinco anos e três meses, onde a modificação ocorreu devido o surgimento de dislipidemia. Em contrapartida a troca de terapia realizada mais previamente, menos de um mês, ocorreu devido o diagnóstico de tuberculose ativa. Em ambos os casos o surgimento de comorbidades foi o fator preponderante para a troca.

Quadro 4 - Tempo de ocorrência de modificação da TARV

TEMPO DE USO	PRIMEIRA MODIFICAÇÃO		SEGUNDA MODIFICAÇÃO		TERCEIRA MODIFICAÇÃO	
	N	%	N	%	N	%
< 12 meses	16	27,11	12	26,66	9	60
12 a 18 meses	5	8,47	1	2,22	0	0
18 a 24 meses	6	10,16	6	13,3	2	13,3
24 a 30 meses	6	10,16	7	15,5	0	0
> 30 meses	26	88,13	19	42,22	4	26,66

Tratando-se da segunda modificação, o intervalo de tempo correspondente a <30 meses, continua sendo a maioria, correspondendo a 42,22%. Nesse subgrupo, o menor tempo de tratamento foi inferior um mês, não sendo sinalizado, via sistema SICLOM, o que motivou a alteração. Todavia, o paciente que realizou a troca mais tardiamente, quatro anos e seis meses, foi ocasionado pelo surgimento de dislipidemia. Trata-se de uma comorbidade corriqueira dentro do público dos pacientes assistidos no SAE- AM. Dentro desse cenário ressalta-se que a falta de

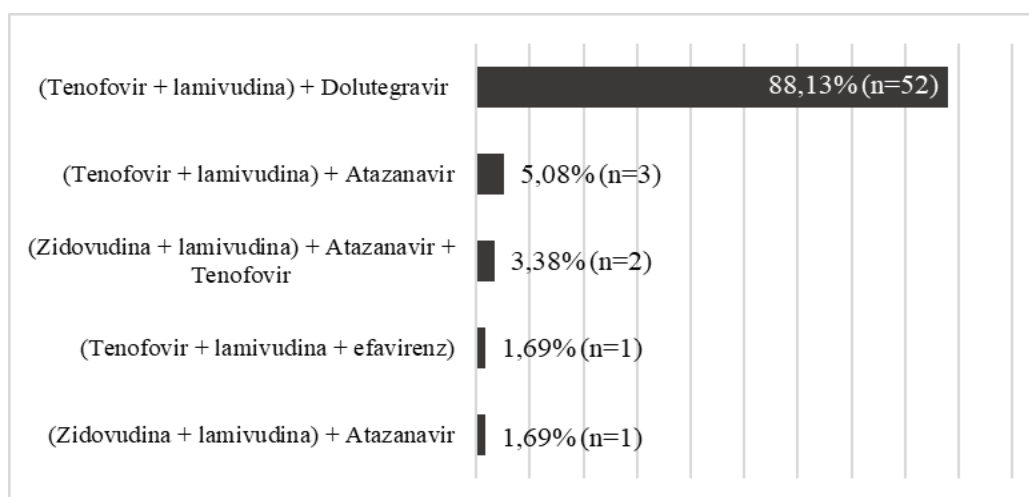
preenchimento de plataformas, sistemas informatizados ou registro de prontuário, impacta de forma negativa na continuidade da assistência e do cuidado.

Na terceira alteração obtém-se uma mudança de cenário frente a primeira e segunda, onde a maioria dos pacientes, 60%, realizou alteração de esquema terapêutica com menos de doze meses de tratamento, sugere-se que essa mudança foi ocasionada pelo desabastecimento temporário da formulação tenofovir + lamivudina + efavirenz em dose única, onde os prescritores precisaram modificar o esquema terapêutico para a formulação separada: 1 comprimido de tenofovir + lamivudina e 1 comprimido de efavirenz.

Braga (2016) analisou a média de durabilidade de tratamento de três modificações de TARV e as comparou entre si. O resultado obtido confirmou que a segunda TARV apresentou durabilidade de 13,4 meses, sendo a maior frente às outras modificações, onde a primeira correspondeu a 10,7 meses, e a terceira 5,1 meses. Comparando-se com a pesquisa em questão, obtém-se uma divergência de metodologia, onde no estudo de Braga foi analisada a média de resultados. Outra divergência foi em relação ao tempo de modificação, pois na pesquisa em questão a maioria dos participantes realizaram a primeira e segunda modificação e TARV após trinta meses de tratamento. Como semelhança, pode-se citar, a terceira modificação, em que ambos os estudos ela foi realizada em um tempo menor.

Após as diversas modificações o esquema terapêutico utilizado, de acordo com a última dispensação analisada em agosto de 2020, são, principalmente; (Tenofovir + lamivudina) + Dolutegravir, correspondendo a 88,1% (n=52), que é o mais representativo e está em acordo com o que é preconizado pelo PCDT de adultos que vivem com HIV, sendo a primeira linha de tratamento; em segundo lugar (Tenofovir + lamivudina) + Atazanavir, correspondendo a 5,1%, conforme figura 7.

Figura 7 – Terapia antirretroviral utilizada atualmente por pacientes que realizaram modificação de terapia entre o período de agosto de 2018 a agosto de 2020



5.4 Características clínico – laboratoriais

5.4.1 Análise de Carga Viral (CV) e Linfócitos TCD4+ (LTCD4+)

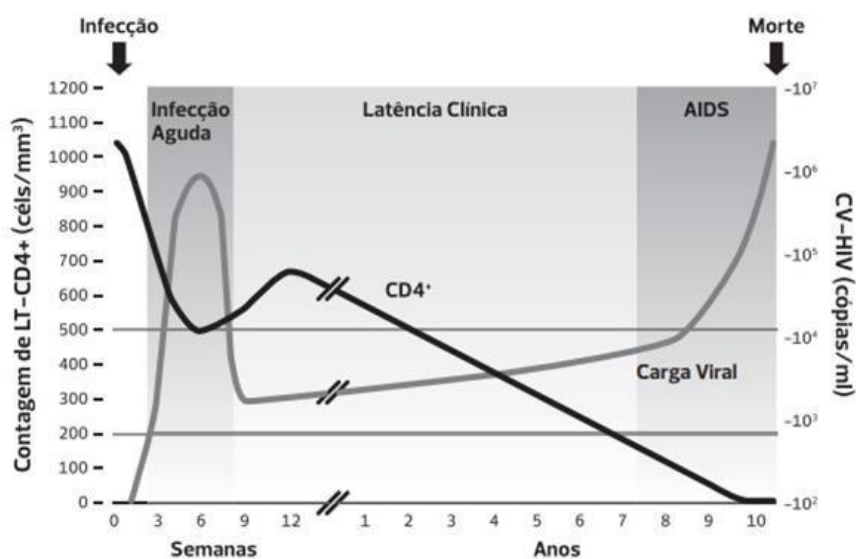
Dentro do cenário de patologia do HIV a avaliação de sinais clínicos, assim como a realização dos exames imunológicos de Carga Viral (CV) e contagem de células de linfócitos TCD4+ (LTCD4+), são parâmetros essenciais para indicar o início da terapia antirretroviral avaliar adesão ao tratamento, monitorar possíveis falhas terapêuticas e realizar modificações da terapia, se necessário.

A realização dos exames imunológicos é uma rotina e deve ser realizada nos seguintes casos: a cada seis meses em PVHIV em seguimento clínico, oito semanas após início da TARV, em novo esquema medicamentoso, quatro semanas após a detecção de RNA viral depois de confirmação de falha virológica ou quando o prescritor julgar necessário, conforme o PCDT HIV Adultos (BRASIL, 2018). A realização dos exames imunológicos pode ser realizada via sistema público ou privado, quando solicitado via sistema público, ele deve ser realizado em laboratórios oficiais do Estado, no Ceará os exames são realizados pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), gerenciado pelo Governo do Estado do Ceará. No ano de 2018 o LACEN realizou 33.915 exames, em geral, deste total, 7.731 foram testes de contagem de LTCD4 e 26.184 (77,20%) de carga viral para HIV (CEARÁ, 2018).

Devido ao atendimento a PVHIV está inserido em um sistema de saúde unificado e sistematizado é necessário que toda a rede assistencial esteja integrada, e nessa perspectiva, é fundamental a escolha da metodologia que deve ser utilizada como “padrão ouro” para quantificação do vírus do HIV. Hoje é realizada a contagem de número de cópias de RNA viral no plasma através da metodologia de PCR. Os limites de detecção dependem do equipamento utilizado, podendo variar de < 40 cópias/mL a >10.000.000 cópias/mL (válido para equipamentos *Abbott Real Time HIV-1* e *Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load*) ou limite de quantificação < 20 cópias/mL a >10.000.000 cópias/mL (válido para equipamentos *Abbott Alinity M HIV-1*).

Apesar da discreta divergência encontrada, a plataforma SICLOM abrange três grandes intervalos sendo CV < 50 (cópias/mL), para os pacientes que possuem carga viral indetectável; o segundo intervalo corresponde a 50 a 1.000 (cópias/mL) e o terceiro intervalo corresponde a pacientes que possuem CV > 1.000 (cópias/mL) (SICLOM). Por tratar-se de um vírus dinâmico, o exame de CV é um marcador clínico importante, utilizado para avaliar o estadiamento da infecção, sendo uma relação direta entre CV e progressão da infecção pelo HIV, transmissibilidade da patologia, assim como o surgimento de infecções oportunistas. Conforme figura 8 é possível verificar a evolução cronológica da infecção nas fases aguda, latência clínica e AIDS e seus impactos no valor de CD4 e carga viral (BRASIL, 2003) (BRASIL,2018).

Figura 8 - Curva da infecção pelo HIV



Fonte: Adaptado de HIV Book 2016.

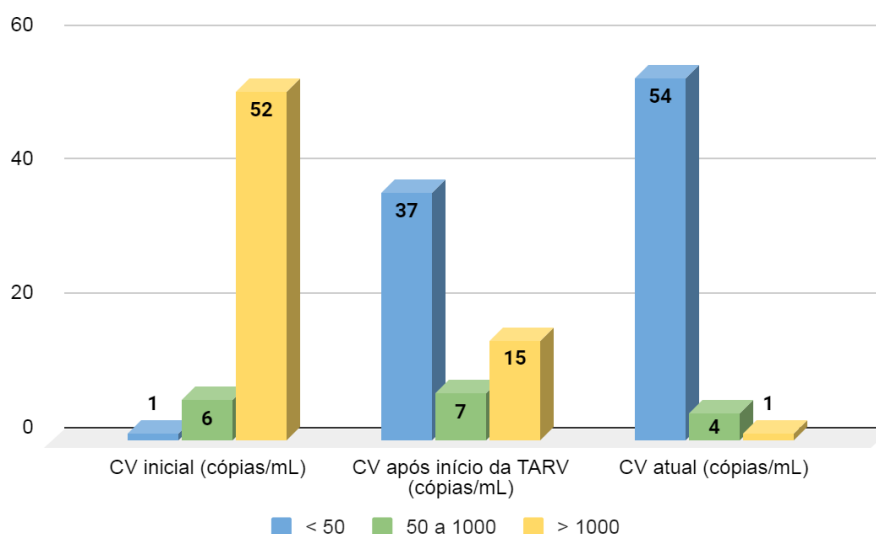
A discussão envolta do *status* de carga viral indetectável é bastante densa e iniciou-se a partir de uma declaração emitida pela comunidade científica de especialista em problemas relacionados à HIV/AIDS da Suíça, que destacou que pessoas que vivem com HIV, e que possuem somente essa comorbidade, quando em uso correto da terapia antirretroviral, não transmite o vírus por via sexual (VERNAZZAA *et al.*, 2008). Após a declaração diversas sociedades e comunidades científicas foram se posicionando sobre a relação estar com uma carga viral indetectável ser sinônimo de intransmissibilidade (I=I). No Brasil, somente a partir do ano de 2019, o Ministério da Saúde publicou a Nota Informativa nº 5/2019 que comenta:

“Evidências científicas recentes corroboram a afirmação de que pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em terapia antirretroviral (TARV) e com carga viral indetectável há pelo menos seis meses não transmite o vírus HIV por via sexual.”

A Nota Informativa reafirma ainda o compromisso que a equipe multiprofissional deve fornecer orientações quanto a divulgação e explicação do termo I = I e destaca o marco científico, clínico e social em volta da terminologia (BRASIL, 2019).

Dentro da proposta da pesquisa em questão, analisou os exames de CV em três momentos distintos: o primeiro exame intitulado “CV inicial”, avaliou a quantidade de vírus antes do início do tratamento medicamentoso, logo após o momento do diagnóstico do HIV; a segunda avaliação quantificou a carga viral seis meses após o início da TARV e a terceira medida avaliou o último exame de CV realizado pelos pacientes participantes da pesquisa, não citado o tempo de diagnóstico, conforme figura abaixo:

Figura 9 - Distribuição dos níveis de carga viral entre PVHIV que realizaram modificação de terapia, assistidas no SAE-AM



Na primeira quantificação de CV observa-se que 88,13% (n=52) dos pacientes possuem uma carga viral > 1.000 cópias/mL, o resultado é esperado, visto que, em um primeiro momento todos os pacientes estão sem tratamento. Quanto a outras duas medidas, 10,17% (n=6) e 1,70% (n=1), o primeiro apresentou CV de 50 a 1.000 cópias/mL e o segundo CV < 50 cópias/mL, conforme a figura 9 que descreve a evolução da doença, sugere-se que esses sete pacientes estavam no começo da doença, recém contaminados pelo HIV, e que, provavelmente, tiveram maior exposição ao vírus e procuram um serviço de saúde para realizar os exames necessários. Destaca-se a importância do diagnóstico prévio que permite identificar, realizar o estadiamento da doença, avaliar a carga de doenças e identificar populações vulneráveis e “pontos críticos” de transmissão, permitindo, assim, o planejamento das intervenções e a alocação de recursos financeiros (LEE *et al.*, 2020).

Tratando-se do tempo de diagnóstico é necessário estabelecer estratégias de saúde que possam diminuir a lacuna entre tempo de diagnóstico até a supressão viral nesse cenário. Em Amsterdã, uma unidade de saúde, especialista em doenças infecciosas, realizou em agosto de 2015 campanhas para que todo o processo de diagnóstico – tratamento medicamentoso, fosse realizado em até 24 horas, onde foi realizado testes de HIV, por meio da técnica de RT-PCR, emissão de diagnóstico e encaminhamento para um centro de tratamento e dispensação imediata de TARV, além disso, foi inaugurada uma plataforma online para especialistas em doenças infecciosas, clínicos gerais e médicos que trabalham com a Infectologia, a fim de proporcionar uma comunicação direta e potencialmente facilitar o encaminhamento mais rápido de pessoas com diagnóstico de HIV (DIJKSTRA *et al.*, 2021).

Apesar das potencialidades descritas, o diagnóstico tardio é uma realidade mundial, como mostra a pesquisa realizada na Inglaterra no ano de 2017 onde foram analisados 4.363 novos casos, destes 1.879 (43%) possuíam uma contagem de LTCD4+ < 350 cel/mm³ e 230

(5,27%) pessoas foram diagnosticadas no estágio de AIDS. Trata-se de uma preocupação de saúde pública, visto que diagnóstico tardio impacta na sobrevivência do paciente, aumenta o número de infecções oportunistas, e, conseqüentemente, o número de internações e aumenta o número de transmissão (DOWNIE *et al.*, 2020) (GILL; KRENTZ; AULD, 2004). Entre os anos de 2009 e 2015 foi realizado um estudo na Coreia, que teve como objetivo avaliar o número de novos casos de HIV/AIDS e tempo para o diagnóstico, onde a média encontrada foi de 6,96 anos, uma média alta, quando comparada aos Estados Unidos. Sugere-se que uma das razões desse resultado é a indisponibilidade de teste de HIV por livre demanda (LEE *et al.*, 2020).

Tratando-se da segunda quantificação, observa-se uma modificação no perfil epidemiológico, onde o resultado mais prevalente (62,71%) concentrou-se em pacientes que adquiriram a supressão viral nos primeiros 6 meses de tratamento. Esse resultado comunica que a terapia utilizada foi adequada para a condição clínica e que até o momento, o vírus está suscetível ao tratamento, e que o paciente demonstra boa adesão ao tratamento (CREPAZ *et al.*, 2020) (BRASIL, 2018).

Quanto aos 37,29% (n=22) dos pacientes não atingiram a supressão viral, o resultado obtido entra em desacordo com o que a literatura comunica sobre o uso correto de antirretrovirais, porém, diante do objeto de estudo da pesquisa, fatores envolvidos na alteração da terapia, o resultado está coerente. Além disso, tal problemática traz informações para a equipe assistencial, indicando a necessidade de intensificar as ações junto a esse grupo de pacientes, a fim de tentar entender os motivos que atribuíram esse resultado ao exame, seja por falta de adesão ou por se tratar de um vírus HIV resistente.

As últimas colunas dizem respeito a quantificação de carga viral mais atualizada entre os pacientes incluídos na pesquisa. Observa-se a inversão dos valores, quando comparada a coluna de CV inicial e final, onde 91,52% dos participantes adquiram supressão viral (n=54), trata-se de um resultado positivo e em acordo com o que foi preconizado com a OMS 90-90-90.

Além da análise de CV, outro importante parâmetro de análise imunológica é a avaliação dos linfócitos TCD4+. Desde os primeiros anos da epidemia a sua monitorização é utilizada como um parâmetro laboratorial preditivo do prognóstico da doença e também como um excelente indicador da magnitude do risco para as principais infecções oportunistas, principalmente, em pacientes sintomáticos, assim como contribui para a busca da efetividade do tratamento (BRASIL, 2018). Por tratar-se de um importante parâmetro de acompanhamento a solicitação de contagem de linfócitos TCD4+ deve ser feita inicialmente, após o diagnóstico do HIV, e posteriormente, a periodicidade da sua solicitação pode variar de acordo com a situação clínica, conforme quadro abaixo:

Quadro 5 – Orientação de frequência de solicitação de exame de LT-CD4+ para monitoramento de PVHIV, com base na situação clínica

SITUAÇÃO CLÍNICA	CONTAGEM DE LTCD4+	FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO
Em uso regular da TARV; Assintomáticas; Carga viral indetectável	< 350 céls/mm ³	A cada 6 meses
	> 350 céls/mm ^{3*}	Não solicitar
Sem uso regular de TARV Evento clínico Falha virológica	Qualquer valor	A cada 6 meses

Após dois exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo do paciente.

Fonte: BRASIL, 2018.

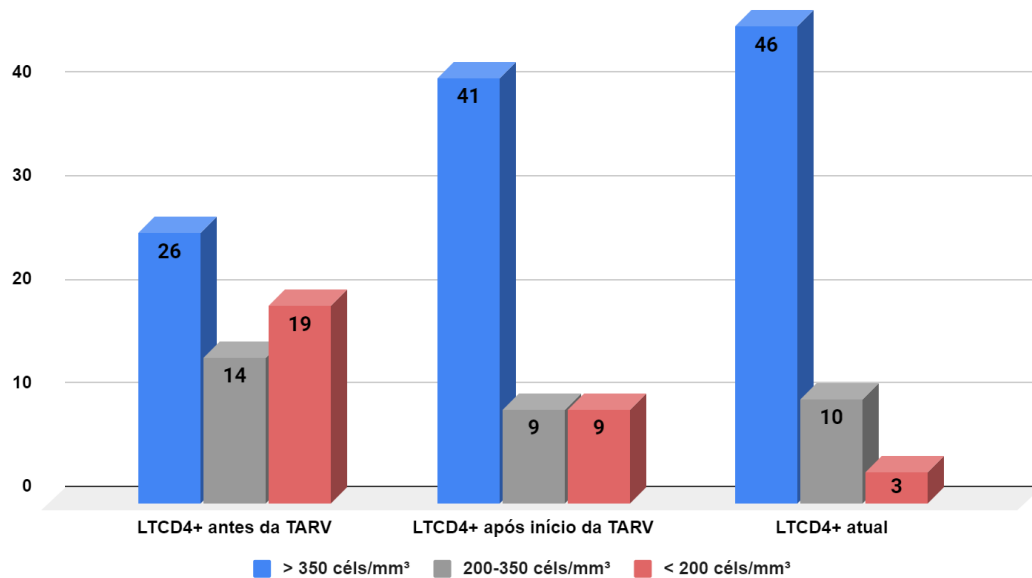
Por tratar-se de um parâmetro crítico e importante no acompanhamento da infecção pelo HIV é necessário escolher um teste de quantificação de LTCD4+ que tenha alta precisão e reprodutibilidade, dentro desse contexto, a citometria de fluxo foi a técnica escolhida como ‘padrão ouro’. Além do tipo de técnica utilizada é necessário estabelecer valores de referências e intervalos de análise que possam realizar o estadiamento da doença, nessas perspectivas o SICLOM distribui a contagem de LTCD4+ em três grandes intervalos; acima de 350 céls/mm³; entre 200 a 350 céls/mm³ e menor que 200 céls/mm³, após sua quantificação e análise dos resultados, são realizadas as deliberações, onde pacientes que apresentarem contagem de CD4 < 350 células/mm³ deverão ser notificados pelo SINAN, além disso é recomendado a investigação de infecções oportunistas, bem como avaliação para indicação de tratamento para IL-TB, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV (PCDT) (BRASIL, 2018).

A pesquisa em questão utilizou a metodologia semelhante à utilizada envolta da análise de CV, onde foram analisadas três quantificações; a primeira avaliou os linfócitos previamente à terapia antirretroviral; a segunda medida foi avaliada 6 meses após início da TARV e a terceira, como a medida quantificada mais recente.

Observa-se que a primeira quantificação, no momento do diagnóstico e sem uso de medicamentos, 55,93% (n=33) dos pacientes apresentou contagem de LTCD4+ abaixo de 350 células/mm³, tal resultado sugere que a maioria dos indivíduos foram diagnosticados tardiamente, tornando-o suscetível a inúmeras infecções oportunistas. Destaca-se ainda, que destes, 32,20% (n=19) encontra-se com a contagem de LTCD4+ < 200 céls/mm³, tal fato, caracteriza a Síndrome de Deficiência Aguda (AIDS), a fase mais grave e mais contagiosa da infecção pelo HIV. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o órgão de saúde dos EUA, estima que

pessoas com AIDS, sem tratamento, podem ter uma sobrevida reduzida a três anos (BRASIL,2018) (CDC, 2021).

Figura 10 - Distribuição dos níveis de contagem de LTCD4+ em PVHIV que realizaram modificação de terapia, assistidas no SAE-AM



Rossi *et al.* (2020) obteve um resultado semelhante em seu estudo descritivo, realizado entre junho de 2012 a junho de 2015, desenvolvido em um Centro de Testagem e Aconselhamento de doenças infecciosas, em um município de grande porte no Sul do Brasil, onde realizou-se exame de contagem de LTCD4+ após o diagnóstico de HIV, em uma amostra composta por 259 pacientes, destes 37,3% (n=14) apresentava contagem de LTCD4+ menor do que 350 células/mm³.

Em relação a segunda quantificação, realizada 6 meses após o uso contínuo da TARV, observa-se uma melhora considerável nos resultados com aumento de 57,69% na contagem de LTCD4+, trata-se de um resultado esperado e em acordo com a literatura que afirma que após o início da terapia antirretroviral, a maioria dos pacientes experimenta uma redução na carga viral do HIV combinada com um aumento na contagem de células CD4, o que reduz o risco de eventos relacionados ao HIV e morte (BRASIL, 2018).

A terceira contagem de linfócitos refere-se ao exame mais atualizado, onde 77,96% dos pacientes atingiram um resultado satisfatório. Destaca-se a contagem de LTCD4+ <200 céls/mm³, que teve uma redução considerável, 84%, quando comparada ao valor antes de iniciar a TARV. Tal fato demonstra que a população avaliada possui boa adesão ao tratamento e conseqüentemente menor risco de desenvolvimento de infecções oportunistas e melhorara na qualidade de vida.

Mugo *et al.* (2022), desenvolveu uma pesquisa no Quênia entre os anos de 2011 e

2017 e avaliou a taxa de mudança na contagem de células CD4 em resposta ao tratamento antirretroviral, através da pesquisa é possível concluir que as contagens de CD4 aumentaram ao longo do tempo independentemente do regime de tratamento administrado aos pacientes, visto que, sua amostra populacional realizou alterações da terapia ao longo do tempo, mas ainda assim, a taxa de LTCD4 permanece em aumento.

Quanto ao intervalo de 200 a 300 céls/mm³, a chamada fase de latência clínica e/ou sintomática, na primeira quantificação 23,72% (n=14), na segunda quantificação houve uma redução para 15,25% (n=9) e na terceira, houve um aumento para 16,94% (n=10), considerando, que de acordo com a figura 10, houve uma redução do número de paciente com LTCD4 abaixo de 200cél/mm³, a mudança foi positiva.

Destaca-se ainda as modificações, no que diz respeito aos resultados abaixo de 200 cél/mm³, onde obteve-se uma redução considerável, uma diminuição de 32,20%, para 15,25% na segunda quantificação e por fim 5,08%. Trata-se de um resultado importante, visto que a baixa taxa de TCD4 impacta diretamente no surgimento de outras infecções como pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e neoplasias como Sarcoma de Kaposi (SK), linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino em mulheres jovens (BRASIL, 2018).

Vale ressaltar que em casos de avaliação dos linfócitos, a equipe assistencial precisa observar os dados para além do intervalo de classificação, principalmente, em pacientes com LTCD4+ <200cél/mm³, a fim de elaborar estratégias personalizadas e metodologias ativas de assistência para que possa gerar resultados positivos, visto que, uma quantificação de 199 cél/mm³, diverge de uma quantificação de 17 cél/mm³, menor número de linfócitos contabilizados na pesquisa.

Dentro do cenário de imunossupressão, desenvolvimento de infecções oportunistas e sobrevida, Costa *et al.* (2021) realizou pesquisa, no município de Santarém, no Pará, a fim de avaliar e caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico de óbitos ocasionados por infecção pelo HIV. A pesquisa contou com a análise retrospectiva de 94 prontuários de pacientes que vinham a óbito entre os anos de 2010 a 2018. Realizou-se o cruzamento de dados geridos no momento do diagnóstico e o último exame antes do óbito. Quanto à análise dos LTCD4+ <200 células, verificou-se que não houve grandes variações no momento do diagnóstico (32%) e óbito (26%), tal resultado demonstra, indiretamente, que a taxa de adesão ao tratamento na população analisada é baixa e correlaciona à imunossupressão no diagnóstico, com o mau prognóstico da doença e redução de sobrevida. A fim de amenizar esse cenário é necessária criação de políticas públicas que favoreçam o diagnóstico precoce, a introdução e adesão ao tratamento, disponibilidade e divulgação de profilaxia pós-exposição, entre outras atividades, a fim de modificar essa realidade.

5.4.2 Características bioquímicas

O advento da TARV permitiu a melhoria na qualidade de vida, assim como, a sobrevida de PVHIV. Entretanto, atrelado ao aumento da expectativa de vida o uso contínuo da terapia antirretroviral trouxe algumas complicações, especialmente, no tocante ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), especialmente doenças cardiovasculares, dislipidemia, diabetes mellitus, sendo evidenciado, inclusive, uma alta taxa de mortalidade por complicações de condições/doenças crônicas (ZANETTI, 2019). A fim de discutir e contextualizar o que a literatura afirma, foram coletados dados bioquímicos dos pacientes incluídos na pesquisa.

5.4.2.1 Análise glicêmica

Tratando-se de doenças crônicas e desenvolvimento metabólico, um importante perfil a ser analisado é o perfil glicêmico. Utilizou-se como base o último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2, atualizado no ano de 2020, que disponibiliza critérios, condutas, tratamento preconizado e instrumentos que devem ser utilizados para diagnosticar e acompanhar pacientes com diabetes mellitus e com risco de desenvolvê-lo no contexto de saúde do Brasil.

O DM pode ser definido como uma síndrome de múltiplas etiologias, que ocasionam um conjunto de alterações metabólicas caracterizadas por níveis elevados de glicemia, decorrente da não produção ou deficiência na ação da insulina. Caracteriza-se por hiperglicemia com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas, que podem levar a complicações crônicas do tipo; cardiovasculares; neurológicas; renais; oftalmológicas, entre outros. Pode ser classificada em diabetes tipo 1; tipo 2, gestacional ou outros (BRASIL, 2020).

O seu diagnóstico é multifatorial e no que diz respeito aos parâmetros bioquímicos, pode ser utilizado uma das quatro metodologias são eles: glicemia de jejum, glicemia casual, Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), com sobrecarga de 75g de glicose em duas horas, e hemoglobina glicada (HbA1c), onde o diagnóstico de DM pode ser confirmado após a concordância de qualquer um dos exames, excluindo a hiperglicemia inequívoca (BRASIL, 2020).

O SAE-AM utilizou como padrão a solicitação de glicemia em jejum, por tratar-se de um exame de fácil coleta e baixo custo, optou-se por analisar doseamentos de glicemia em três momentos estratégicos, a fim de verificar se o uso da TARV, assim como a mudança de alguma fármaco, irá ocasionar mudanças no perfil glicêmico. O resultado obtido foi apresentado na tabela 4 e distribuído conforme a classificação do PDCT DM 2.

Tabela 4 - Distribuição dos exames de glicemia de jejum, com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2

GLICEMIA PLASMÁTICA EM JEJUM	Normal (< 100 mg/dL)		Pré-diabetes <i>mellitus</i> (≥ 100 mg/dL e < 126 mg/dL)		Diabetes <i>mellitus</i> (≥ 126 mg/dL)	
	N	%	N	%	N	%
Antes da TARV	42	71,18	14	23,72	3	5,08
Seis meses em uso de TARV	41	69,41	15	25,42	3	5,08
Último exame realizado	44	74,54	13	22,03	2	3,38

De acordo com a tabela acima e avaliando as três medidas isoladas, obtemos pouca diferença entre as medições. A maioria da amostra, 70%, possui medidas em acordo com os valores de referência, trata-se de um resultado positivo, que permitir identificar um perfil de segurança na terapia utilizada e possíveis práticas de medidas não farmacológicas que contribuem para à manutenção dos resultados dentro dos valores de referências. Na perspectiva de avaliar a incidência de diabetes mellitus tipo 2 em PVHIV, Cassenote *et al.* (2021) realizou um estudo de coorte multicêntrico em treze locais no Brasil, entre os anos de 2003 a 2013, onde identificou-se uma taxa de incidência de DM2 de 17,3/1.000 pessoas-ano (IC 95% 15,8-18,8) e conclui que PVHIV possuem risco significativo de desenvolver DM, assim como compartilham fatores de risco para o surgimento de diabetes na população em geral, como idade avançada, obesidade e com anormalidades metabólicas na linha de base. Identificar PVHIV com maior risco de DM2 pode ajudar os cuidadores a desencadear a promoção da saúde e estabelecer metas específicas para a implementação de medidas preventivas (CASSENOTE *et al.*, 2021).

Quanto a estratificação da ‘pré-diabetes’ 23,72% dos pesquisados estão incluídos nesse perfil, são pacientes que possuem valores acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores de diagnóstico, caracterizando como uma condição de alto risco para o desenvolvimento de DM2 e demonstrando a necessidade urgente de práticas de inclusão e adesão de novos hábitos de estilo de vida, até o momento, não farmacológicos, para controle e redução do nível glicêmico, como; prática de exercícios físicos regulares, reeducação alimentar (BRASIL, 2020).

A parcela de pacientes que atingiram valores de referência compatível com o DM corresponde a 5,08% da amostra, sendo unicamente de DM tipo 2. Trata-se de um resultado em acordo com o estudo transversal realizado na *National Health and Nutritional Examination Surveys* (NHANES), nos Estados Unidos, entre os anos de 1999 a 2018 onde estimou a prevalência de DM2 em dois grandes grupos. O primeiro foi formado por 170 PVHIV e o segundo, o grupo controle, formado por 239 pessoas não infectadas pelo vírus, com uma idade

média de $40,8 \pm 9,8$ anos, a faixa etária é bastante semelhante a pesquisa em questão. A prevalência de DM em PVHIV foi de 7,19% e 4,59% no grupo controle. Estatisticamente não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p\text{-valor}=0,2294$) (MUTAMBA, 2021).

Comparando a pesquisa desenvolvida por Mutamba (2021) e a pesquisa em questão, apesar da diferença de metodológica, com a comparação com o grupo controle e o tamanho da amostra, o resultado final, se assemelharam, não se encontrou variações de glicemia após início de terapia, e nem tampouco, após uso contínuo dos medicamentos, visto que, a pesquisa em questão abrange um público que possui diagnóstico de HIV, desde 1999.

Portanto, a relação entre o vírus do HIV e o desenvolvimento de DM é iatrogênico, visto que, a infecção está associada a aumento na resistência à insulina, assim como, a própria utilização da TARV, a coinfeção com tuberculose, hepatite viral e outras infecções oportunistas presente em PVHIV são potenciais contribuidoras para o desenvolvimento de diabetes, porém o HIV não é um fator absoluto (NOUBISSI, 2018).

5.4.2.2. Análise lipídica

A infecção ocasionada pelo vírus do HIV causa alterações no sistema imunológico e alterações epigenéticas que aliada ao aumento da sobrevida dos pacientes acaba expondo o organismo a um estado inflamatório exacerbado, elevando o risco de desenvolvimento de Doenças Cardiovascular (DCV), sendo considerada uma das principais causas de mortalidade envolvendo PVHIV em supressão viral, portanto, torna-se relevante, gerir os fatores de riscos, tais como acompanhar o perfil lipídico dos pacientes (MCGETTRICK;MALLON; SAIN,2020) (EBNER, 2020).

Nesse cenário e diante do risco associado, torna-se importante realizar o acompanhamento laboratorial dos pacientes assistidos e classificar os tipos de dislipidemia mais prevalente nessa população, de acordo com o preconizado na V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Arteriosclerose, estabelecido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), que discute a complexidade envolta das dislipidemias e as classifica em quatro subtipos, conforme quadro 6.

Quadro 6 - Classificação das dislipidemias

TIPOS DE DISLIPIDEMIA	CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO
Hipercolesterolemia isolada	Aumento isolado de LDL ≥ 160 mg/dl
Hipertrigliceridemia isolada	Aumento isolado dos TG ≥ 150 mg/dl
Hiperlipidemia mista	Aumento de LDL (≥ 160 mg/dl) e TG (≥ 150 mg/dl)
HDL baixo	Redução do HDL (homens < 40 mg/ dl e mulheres < 50 mg/dl) isolada ou em associação a um aumento de LDL ou de TG

Fonte: SBC, 2013.

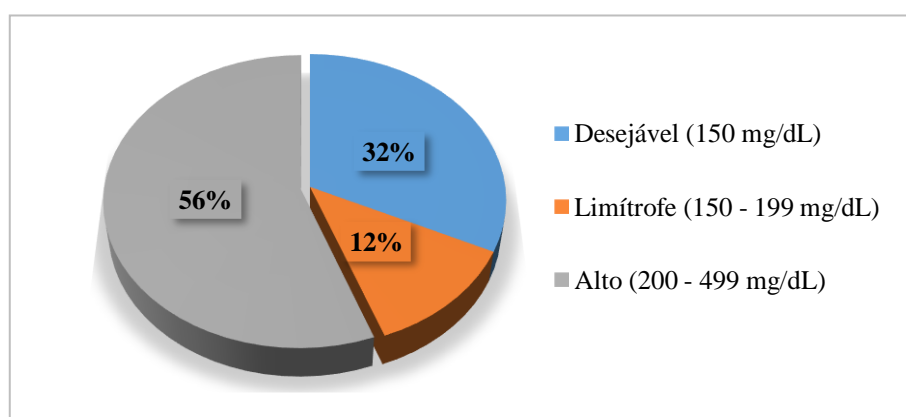
Na amostra avaliada foram solicitados os exames de triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL, porém uma das fragilidades e limitação do estudo é que os exames citados eram solicitados isoladamente e de forma esporádica, diferente dos exames de glicemia em jejum, análise de carga viral e contagem de linfócitos TCD4+, onde foi possível realizar uma análise temporal e causal dos resultados. Dessa forma, serão analisados os exames de Colesterol Total e Triglicerídeos, pois foram os exames mais solicitados, gerando um tamanho representativo e assim foi analisado em uma única quantificação (SBC,2013).

A classificação dos triglicerídeos, assim como do colesterol total, foi realizada com base nas categorias preconizadas pela SBC. O primeiro categoriza os exames em valores; desejável; limítrofe; alto e muito alto, e o segundo classifica os resultados em; desejável; limítrofe e muito alto. Com base nas categorizações realizou-se a distribuição dos resultados em gráfico, conforme figuras abaixo.

A maioria dos pesquisados, 56% (n= 33), encontra-se com valores acima do desejado e 32% (n=20) está na região limítrofe, sendo necessário medidas não farmacológicas, como mudanças de hábito de vida, cessar o tabagismo e o consumo de álcool, introduzir práticas de exercício físicos e reeducação alimentar. A figura 11 não levou em consideração a quarta categorização dos valores de medida de TG intitulada “muito alto”, visto que, nenhum paciente atingiu esse nível.

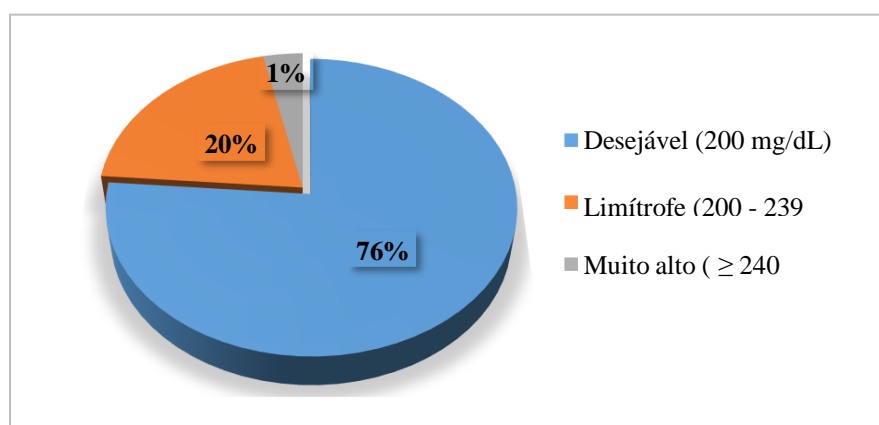
Entre os 59 pacientes avaliados, dois fazem uso de fibratos, mais especificamente, ciprofibrato de 100mg, conforme orientação do PCDT manejo de HIV em adultos (BRASIL, 2018). Quanto aos pacientes que fazem uso de estatinas, não foi possível avaliar, visto que, na cidade de Fortaleza -Ceará, a dispensação de medicamentos do grupo Estatina, no caso a sinvastina que está incluída na lista de padronização de medicamentos do município, é dispensada na atenção básica e os dados de dispensação não são interfaceados com o serviço de atenção especializada.

Figura 11 - Percentual dos valores de análise de triglicerídeos



Realizando a discussão sobre o colesterol total, observa-se um cenário mais controlado, refletindo diretamente na média obtida dos resultados, 167,88 mg/dL, o resultado encontra-se dentro do parâmetro desejável. Estratificando as categorias, 45 pacientes estão com a medida dentro dos valores de referência desejável, 12 limítrofe, trata-se de um público que deve ser intensificado as estratégias de controle lipêmico e 2 pacientes estão com o resultado acima do desejado.

Figura 12 - Percentual dos valores de análise de colesterol total



A análise comparativa entre os resultados e um estudo de coorte prospectivo, realizado em um hospital terciário da cidade de Asunción, no Paraguai, no período de abril a setembro de 2016, avaliou-se a correlação entre o perfil lipídico e a terapia utilizada. Dividiu-se a amostra em dois grupos, o primeiro realizava o tratamento com o seguinte esquema: (Zidovudina + Lamivudina) e (Lopinavir + Ritonavir), dois ITRN e dois IP. O segundo grupo utilizou a Tenofovir + Lamivudina + Efavirez, que consiste em dois ITRN e ITRNN, apesar da pesquisa ter ocorrido em outro país, o esquema utilizado assemelha com a orientação do MS do Brasil, conforme PDCT (ROJAS *et al.*, 2020) (BRASIL,2018).

Os parâmetros analisados foram: Colesterol total, HDL, LDL, TG. Pessoas assistidas no primeiro tratamento obtiveram a média de valores maiores para CT, com uma média de 174,10mg/dL, LDL, com uma média de 108,80 e TG, com uma média de 164,85. Tratando-se do HDL, esse foi o único parâmetro, no qual o tratamento dois se sobressaiu, porém, estatisticamente a diferença entre os tratamentos 1 e 2 não foi relevante, visto que, a média obtida no primeiro tratamento foi de 32,65 e no segundo tratamento 36,60. Conclui-se que a escolha da terapia interfere diretamente no perfil lipídico, com dados estatisticamente relevantes (ROJAS *et al.*, 2020).

Rodrigues (2021) realizou um estudo seccional, de março de 2015 a maio de 2016, no hospital terciário de referência em João Pessoa – PB, a fim de analisar a relação dos antirretrovirais com as alterações lipídicas, provenientes da síndrome lipodistrófica em PVHIV. Sua amostra inicial foi composta por 400 pacientes, que foram distribuídos em grupos, conforme

esquema terapêutico, destes 326 possuíam dislipidemia. Associando DLP a combinação terapêutica utilizada, 54,9% (n=179) fazem uso de algum IP, os tipos mais prevalentes de dislipidemia desenvolvidas são hipertrigliceridemia e HDL baixo (39,1%). Através dos resultados obtidos e da aplicação do método Weightofevidence (WOE), que se trata de uma abordagem utilizada para interpretar evidências de dados quantitativos e qualitativos, sendo bastante útil para sintetizar dados de várias fontes e tomar uma decisão, foi possível verificar que a TARV possui fraca influência para com o desenvolvimento de dislipidemia, frente a outros fatores.

Diante do cenário, foram encontrados alguns desafios como a falta de dados que impossibilita a classificação do tipo de dislipidemia envolvida, assim como destaca a fragilidade do serviço, pois a principal comorbidade da pesquisa foi a presença de dislipidemia, porém poucos dados encontrados. Sugere-se que essa fragilidade pode ser devido a mudança de sistema informatizado para emissão dos resultados de exames, não ocorrendo a migração dos dados ou perdendo algumas informações; a participação complementar da iniciativa privada, visto que, não há integração dos dados; renovação do prontuário, pois a maioria dos pacientes vivem com HIV a mais de 7 anos; falta de uma padronização de perfil de solicitação de exames; rodízio da equipe assistencial.

Vale ressaltar que o desenvolvimento de dislipidemia, é algo multifatorial, que vai para além da escolha de um grupo farmacológico todos os pacientes possuem fatores de risco inerentes ao indivíduo, como fatores genéticos, estilo de vida e outras comorbidades. Portanto, o uso racional e contínuo da terapêutica é essencial, pois traz inúmeros benefícios, como aumento da sobrevida, melhora da imunidade e redução do surgimento de infecções oportunistas, portanto os benefícios do seu uso ultrapassam os riscos.

5.5 Análise de adesão à terapia

O processo de adesão a uma terapia medicamentosa é algo complexo e que perpassa o ato de administrar o medicamento prescrito, trata-se de uma atividade que remete a medidas farmacológicas e não farmacológicas, envolve fatores socioeconômicos, fatores individuais, a fisiopatologia da doença, assim como todo o sistema e equipe de saúde em que o paciente está inserido. Nesse cenário o paciente é um personagem colaborador ativo no processo de tratamento (WHO, 2003).

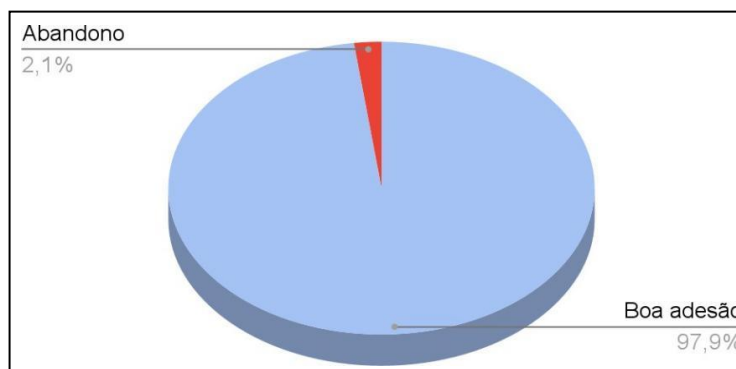
Por se tratar de uma atividade multifatorial é necessário que toda a equipe reafirme a necessidade de adesão ao tratamento, em especial o farmacêutico, que é a última categoria profissional consultada e visitada mensalmente pelo paciente, tornando-se uma importante barreira de segurança até o momento da dispensação. As normativas que regulamentam a profissão farmacêutica certificam que suas habilidades e competências ultrapassam à organização da farmacoterapia, realizando ações em educação em saúde e prevenção de doenças

(SERAFIN; CORREIA JÚNIOR & VARGAS, 2015) (COSTA, 2020).

A complexidade do termo “adesão à terapia” é refletida, inclusive, na falta de um consenso na literatura sobre a definição e os níveis de adesão à TARV, como afirma Carvalho *et al.* (2019) que realizou uma revisão integrativa, avaliando 125 artigos utilizando a estratégia PICO. Os resultados mostraram variações na definição da adesão e no uso das medidas para seu monitoramento, destacando-se a importância de os serviços de saúde caracterizarem o perfil, conhecerem os fatores associados à adesão de seus usuários e sistematizar medidas que favoreçam a adesão.

Na pesquisa realizou-se a coleta de informações por meio de bases de dados secundárias. Avaliou-se a dispensação do medicamento, não sendo possível prever a adesão a nível de administração, visto que, não foi realizada entrevistas, sendo uma das suas limitações. Portanto, utilizou-se como fonte a dispensação de medicamentos realizados na plataforma SICLOM no período de agosto de 2018 a agosto de 2020, e critério de abandono de tratamento a Nota Técnica (NT) nº 208/09 emitida pelo MS que define critérios de abandono de tratamento, assim como, parâmetros de alerta de má adesão, tais como usuários que não retirarem os medicamentos após sete dias da data esperada ou faltar às consultas médicas.

Figura 13 – Nível de adesão dos pacientes que realizaram modificação de terapia de agosto de 2018 a agosto de 2020



A NT nº 208/09 recomenda que seja considerada abandono de tratamento pacientes que não retiram seus medicamentos a partir de 90 dias da data prevista para recebê-los, nessa perspectiva, foi avaliado todas dispensações e verificado se em algum momento do tratamento o paciente enquadrado nesse perfil. Considerando dois anos de análises de 59 participantes, obtemos 1.416 avaliações mensais, onde 30 meses foram de abandono de tratamento, de seis pacientes diferentes, onde um deles passou por dois momentos de abandono. A maioria dos pacientes passaram quatro meses sem receberem medicamentos e o máximo sem dispensação de medicamentos foi 5 meses.

Realizando uma análise comparativa com a pesquisa de Costa *et al.* (2017) que avaliou adesão à terapia antirretroviral através de uma revisão sistemática, do tipo metá-análise,

em 53 publicações, no período de 2005 a 2016, em 25 países da América Latina e Caribe. Analisou-se 22.603 PVHIV, destas 70% possuem uma boa adesão, o método utilizado para avaliação da adesão foi o autorrelato do indivíduo. Tal resultado é semelhante ao encontrado e outros estudos realizados em países em desenvolvimento.

Forestob *et al.* (2017) realizou um estudo analítico transversal na cidade de Ribeirão Preto (SP) onde em sua metodologia foi aplicado um instrumento sociodemográfico denominado “*Cuestionario para La Evaluación de La Adhesión al Tratamiento Antirretroviral*” (CEAT- VIH) na versão em português, entre os anos de 2014 e 2015, foram incluídos na pesquisa 80 pacientes, com bases nos critérios de inclusão e exclusão. Identificou-se um bom grau de adesão em 75,0% da população incluída no estudo. A faixa etária com melhor adesão corresponde a indivíduos com idade entre 40 e 59 anos e com mais de oito anos de diagnóstico.

Os dois artigos citados, assemelham-se entre si na porcentagem de adesão encontrada, porém divergem do quantitativo encontrado com a pesquisa em questão (98,3%), destaca-se que todas as pesquisas citadas utilizaram metodologias diferente de análise, o que corrobora com o que está disponível na literatura e destaca-se a falta de alinhamento de uma metodologia considerada “padrão ouro”, dificultando, inclusive a análise comparativa.

6. CONCLUSÃO

O evento adverso é a principal causa de modificação de terapia na população analisada, onde a maioria realizou no mínimo duas alterações de TARV. O perfil sociodemográfico encontrado foram pessoas do sexo masculino, com média idade de 39 anos, da raça parda, com nível de escolaridade de 8 a 11 anos, correspondendo ao ensino médio. Diante dos objetivos propostos na pesquisa, destaca-se como fragilidade as falhas de preenchimento das informações em prontuários ou sistemas informatizados que pudessem contribuir na melhor mensuração de dados da pesquisa.

A análise comparativa de resultados dos exames imunológicos no momento do diagnóstico e o último exame realizado, observa-se grande disparidade dos resultados e mudança do perfil imunológico. Cruzando os resultados obtidos e o nível de adesão à terapia da população estudada, sugere-se que a mudança dos exames está associada a uma maior adesão à TARV, visto que, um dos objetivos do tratamento é redução da carga viral à níveis indetectáveis e melhora da imunidade, parametrizada pelo aumento no número de linfócitos TCD4+.

A modificação de terapia é uma ferramenta útil e eficaz, portanto é de extrema importância realizar a sua avaliação e análise dos fatores envolta da alteração da TARV e registrá-las, descrever o perfil de pacientes mais suscetíveis às alterações, a fim de identificar mais previamente modificações da terapia e consolida-la como uma potente estratégia de aumento da segurança e qualidade assistencial as pessoas que vivem com HIV.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A complexidade que envolve o atendimento a pessoas que vivem com HIV exige uma equipe multiprofissional especializada capaz de oferecer suporte técnico-assistencial, respeitando os princípios norteadores do SUS no que diz respeito à equidade e à integralidade. Portanto, através da pesquisa espera-se contribuir na elaboração de políticas públicas que possam potencializar o atendimento a PVHIV, assim como fomentar o acesso a dispositivos que possibilitem o diagnóstico precoce de HIV e outras IST; ampliar a solicitação precoce de exames bioquímicos e de genotipagem. Como novas perspectivas, sugere-se a elaboração de novos estudos em outros cenários e com outros perfis a fim de construir um panorama das modificações de terapia antirretroviral no Brasil.

8. REFERÊNCIAS

BARROCO, Caroline de Araujo. **Influência de polimorfismos nos genes envolvidos na farmacocinética da terapia antirretroviral em relação aos efeitos adversos em indivíduos vivendo com HIV**. 2019. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2019.

BERNARDES, Isabelle Aparecida de Sousa *et al.* Interações medicamentosas entre pacientes com HIV/AIDS. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 15, p. 1-11, 26 nov. 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22838>.

BRAGA, Letícia Penna. **INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS ÀS MODIFICAÇÕES DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS COM HIV/AIDS**. 2016. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-ASXL8D/1/disserta_o_incid_ncia_e_fatores_associados__s_modifica_es_da_terapia__antirr_etroviral_em_pessoas_com_hiv_aids_let_cia_pe_1.pdf. Acesso em: 14 nov. 2016

BRASIL. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (org.). **Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros**. 2021. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>. Acesso em: 07 jul. 2021.

BRASIL. Congresso. Senado. Constituição (1986). Portaria nº 542, de 1986. **Portaria Nº.542 de 22 Dezembro de 1986**. Brasília, 22 dez. 1986. Disponível em: http://www3.crt.saude.sp.gov.br/arquivos/arquivos_biblioteca_crt/Portarian542de22dez86.pdf. Acesso em: 10 jul. 2021.

BRASIL. Nota Informativa nº 59, de 2017. Dispõe sobre a recomendação da substituição de Lopinavir/ritonavir 200mg/mg (LPV/r) por Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg (ATV/r) para pessoas vivendo com HIV acima de 12 anos;. Brasília, 2017. Disponível em: http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/NOTA%20INFORM%20C3%81TIVA%20N%C2%BA%20059%20-%20SUBSTITUI%20C3%87%20C3%83O%20LOPINAVIR-RITONAVIR%20200MG-50MG.PDF. Acesso em: 10 out. 2022.

BRASIL. Congresso. Senado. **Portaria Nº 993, de 4 de Setembro de 2000**. Brasília, 4 set. 2000. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2000/prt0993_04_09_2000.html. Acesso em: 12 jul. 2021.

BRASIL. Constituição (2014). **Portaria Nº 1.271, de 6 de Junho de 2014**. Brasília, 6 jun. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html. Acesso em: 12 jul. 2021.

BRASIL. Constituição (2020). Ofício Circular nº 11, de 27 de março de 2020. **Atualização das Recomendações de Terapia Antirretroviral (Tarv) em Gestantes Vivendo Com Hiv**. Brasília, 27 mar. 2020. Disponível em: http://azt.aids.gov.br/documentos/Informe%20n%C2%BA%2013_20%20-%20Of_Circular%2011_20%20atualiz.%20recomenda%C3%A7%C3%B5es%20TARV%20em%20gestantes.pdf. Acesso em: 20 jul. 2021.

BRASIL. Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996. Brasília, Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19263.htm. Acesso em: 21 jul. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros**. 2021. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - DCCI. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>. Acesso em: 15 jul. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2 Nº 565. Brasília: Ministério da Saúde;2020.

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. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 60p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 146 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p

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. NOTA INFORMATIVA Nº 5/2019-.DIAHV/SVS/MS. Informa sobre o conceito do termo Indetectável = Intransmissível (I = I) para pessoas vivendo com HIV (PVHIV) que estejam em tratamento e com carga viral do HIV indetectável há pelo menos 6(seis) meses. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Contagem de Células T CD4+ e Testes de Carga Viral: Principais Marcadores Laboratoriais para Indicação e Monitorização do Tratamento Anti-Retroviral.** Brasília: Unidade de Assistência e Unidade de Laboratório da Coordenação Nacional de Dst/Aids, 2003. 3 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/16contagem_celulasTCDA.pdf. Acesso em: 24dez. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **AIDS/HIV - Tratamento.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aids-hiv/tratamento-da-aids-hiv>. Acesso em: 10 fev. 2023.

Bulletin Des Médecins Suisses, Schwarztorstrasse, v. 5, n. 89, p. 165-169, jan. 2008. Disponível em: <https://gaispositius.org/wp-content/uploads/2021/04/Declaracion-suiza.pdf>. Acesso em: 24 dez. 2021.

CASSENOTE, Alex J.F. *et al.* Incidence and associated factors of type 2 diabetes mellitus onset in the Brazilian HIV/AIDS cohort study. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 101608, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101608>.

CEARÁ. SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ (SESA). **LACEN treina profissionais de Serviços de Atendimento Especializado.** 2018. Disponível em: <https://www.google.com/url?q=http://www.lacen.ce.gov.br/index.php/noticias/44052-lacen-treina-profissionais-de-servicos-de-atendimento-especializado&sa=D&source=docs&ust=1640049360801144&usg=AOvVaw2w5nmf0izSIHgcPbRGUcgH>. Acesso em: 20 dez. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **SOBRE HIV.** 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>. Acesso em: 08 jan. 2022.

COSTA, Jessica de Mattos. **ADESÃO À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA HIV/AIDS NA AMÉRICA LATINA E CARIBE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.** 2017. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chaga, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017. Disponível

em:https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/27425/jessica_costa_ini_mest_2017.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 10 out. 2022.

COSTA, Verônica dos Santos da *et al.* AIDS in the meeting of the Tapajós and Amazon rivers: deaths in the period 2010-2018 in Santarém, Pará, Brazil. **ABCS Health Sciences**, v.46, p. e021201, 15 Jan. 2021.

CREPAZ, Nicole *et al.* Trends in Time From HIV Diagnosis to First Viral Suppression Following Revised US HIV Treatment Guidelines, 2012–2017. **Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes (Jaides)**, [s. l], v. 85, n. 1, p. 46-50, jul. 2020.

CUNHA, J. et al. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World journal of virology*, v. 4, n. 2, p. 56, 2015.

Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. Brasil, 2020. 39 slides, color. Disponível em: https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-_Dados_Epidemiologicos_do_Diabetes_-_High_Fidelity.pdf. Acesso em: 08 jan. 2022.

DALWADI, Dhwanil A. *et al.* Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs. **Pharmacological Reviews**, [s. l], v. 3, n.70, p. 684-711, jul. 2018. Disponível em: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/70/3/684.long>. Acesso em: 30 dez. 2021.

DIJKSTRA, Maartje *et al.* Cohort profile: the Netherlands Cohort Study on Acute HIV infection (NOVA), a prospective cohort study of people with acute or early HIV infection who immediately initiate HIV treatment. **Bmj Open**, [s. l], v. 11, n. 11, p. 1-10, nov. 2021. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/11/e048582.full.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2022.

EBNER, Bertrand Fabien. Epigenetics, HIV, and Cardiovascular Disease Risk. **Current Problems In Cardiology**, [s. l], v. 46, n. 3, p. 1-9, nov. 2020.

ERGIN, Huseyin Ekin *et al.* HIV, Antiretroviral Therapy and Metabolic Alterations: areview. **Cureus**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 1-13, 11 maio 2020. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8059>.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (CDC). **HIV/AIDS surveillance in Europe**. 2019. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hiv-aids/publications/2020/hiv-aids-surveillance-in-europe-2020-2019-data>. Acesso em: 17 jul. 2021.

EACS. EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY . **EACS Guidelines 11.0**. 2021. Disponível em: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf. Acesso em: 12 jun. 2022.

FIOCRUZ. Bula do medicamento Dolutegravir sódico. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dolutegravir%20s%C3%B3dico>. Acesso em: 23 jul. 2021.

GILL, H B Krentz;M C Auld;M J. The high cost of medical care for patients who present late (CD4<200 cells/IL) with HIV infection. **Hiv Medicine**, Calgary, v. 2, n. 5, p. 93-98, mar.2004. Krentz HB, Auld MC and Gill MJ.

GRUNDY, Scott M. *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: executive summary. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 73, n. 24, p. 3168-3209, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.

GÜNTHARD, Huldrych F; CALVEZ, Vincent; PAREDES, Roger; PILLAY, Deenan; SHAFER,

Robert W; WENSING, Annemarie M; JACOBSEN, Donna M; RICHMAN,

Douglas D. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 recommendations of the international antiviral society usa panel. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 68, n. 2, p. 177-187, 20 jul. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy463>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321850/>. Acesso em: 12 jun. 2022.

HIV/AIDS. 2016. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia., Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

IACOB, Simona A.; IACOB, Diana G.; JUGULETE, Gheorghita. Improving the Adherence to Antiretroviral Therapy, a Difficult but Essential Task for a Successful HIV Treatment—Clinical Points of View and Practical Considerations. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 8, n. 831, p. 1-12, 23 nov. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00831>. Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fphar.2017.00831>. Acesso em: 22 jul. 2021.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua**. 2020. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101736_informativo.pdf. Acesso em: 19 jul. 2021.

KORTEN, Volkan *et al*. Trends and factors associated with modification or discontinuation of the initial antiretroviral regimen during the first year of treatment in the Turkish HIV-TR Cohort, 2011–2017. **Aids Research And Therapy**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-13, 9 jan. 2021.

LEE, Eunyoung *et al*. Estimation of the Number of HIV Infections and Time to Diagnosis in the Korea. **Journal Of Korean Medical Science**, [s. l], v. 6, n. 30, p. 1-10, jun. 2021.

LIMA, Bárbara Victória Saraiva. **EFEITOS ADVERSOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS INFECTADAS PELO HIV: Dificuldades na adesão ao tratamento e mudanças dos esquemas terapêuticos**. 2019. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Aplicada À Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada À Saúde- Ppgbas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/34204/1/DISSERTA%20c3%87%20c3%83%20OB%20a1rbara%20Vict%20b3ria%20Saraiva%20Lima.pdf>. Acesso em: 30 maio 2021.

MCGETTRICK, Pdraig; MALLON, Patrick WG; SABIN Mallon & Caroline A. Cardiovascular disease in HIV patients: recent advances in predicting and managing risk. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**. Dublin, p. 2-34. abr. 2020.

MESQUITA, Diego Pinheiro *et al*. Alteração da terapia antirretroviral: inefetividade ou insegurança?. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 1-9, 20 jan. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25311>.

MIRZA, F. S.; LUTHRA, P.; CHIRCH, L.. Endocrinological aspects of HIV infection. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [S.L.], v. 41, n. 8, p. 881-899, 8 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0812-x>.

MIZEVSKI, Vanessa Daniele *et al*. Disponibilidade do teste rápido para sífilis e anti-HIV nas unidades de atenção básica do Brasil, no ano de 2012. **Saúde em Redes.**, [s. l], v. 1, n. 3, p. 40-49, abr. 2017.

MOTA, Leida Simone Lima. **Caracterização funcional, estrutural e mecanismo de ação dos novos inibidores de entrada do HIV**. 2019. 43 f. Tese (Doutorado) - Curso de E Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43478/1/MICF_Leida_Mota.pdf.

Acesso em: 4 abr. 2023.

MOURA, Josely Pinto de. Caracterização e perfil epidemiológico das pessoas que vivem com hiv/aids. **Revista de Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 11, n. 12, p. 5214-5220, maio 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/22815>. Acesso em: 30 set. 2022.

MUGO, Caroline W. *et al.* Modelling trends of CD4 counts for patients on antiretroviral therapy (ART): a comprehensive health care clinic in Nairobi, Kenya. **Bmc Infectious Diseases**, [s. l], v. 29, n. 22, p. 2-12, jan. 2022. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-021-06977-w.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2022.

MUTAMBA, Glodi K.. **DIABETES MELLITUS AMONG PERSONS LIVING WITH HIV: PREVALENCE AND PREDICTORS**. 2021. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Degree Master Of Public Health, Georgia State University, Georgia, 2021. Disponível em: https://scholarworks.gsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1800&context=iph_theses. Acesso em: 09 jan. 2022

NOUBISSI, Emile Camille. Diabetes and HIV. **Current Diabetes Reports**, [s. l], v. 11, n. 18, p. 2-8, ago. 2018

OWNIE, J Horsley *et al.* Late HIV diagnosis and missed opportunities for testing: piloting a standardised, multi-source review process. **International Journal Of Std & Aids**, Middlesbrough, v. 3, n. 31, p. 208-213, mar. 2020.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Disponível em: <<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>> Acesso em: 12 de jun. de 2022.

PARAMESHA, Arjunahallieswarachar; CHACKO, Leenakunnath. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among PLHIV. **Indian Journal Of Public Health**, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 367, 2019. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/ijph.ijph.376.18>.

PETER, Jonny; CHOSHI, Phuti; LEHLOENYA, Rannakoe J.. Drug hypersensitivity in HIV infection. **Current Opinion In Allergy & Clinical Immunology**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 272-282, ago. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0000000000000545>.

Programme. Date end Statistic - Global epidemiology. HIV Departament, 2019. Disponível em: < [http:// who.int/hivdate/en/](http://who.int/hivdate/en/)>

RODRIGUES, Brenda Feitosa Lopes. **RELAÇÃO DOS ANTIRRETROVIRAIS COM AS ALTERAÇÕES LIPÍDICAS DA SÍNDROME LIPODISTRÓFICA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**. 2021. 43 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2021. Disponível em: https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/20990/1/BrendaFeitosaLopesRodrigues_Dissert.pdf. Acesso em: 11 jan. 2022.

ROJAS, Celso Obdulio Mora *et al.* Perfil lipídico en pacientes HIV positivos con dos tratamientos antirretrovirales que acudieron al Programa Regional de control VIH- SIDA dela VII Región Sanitaria de Itapúa en el periodo abril a septiembre de 2016. **Memorias del Instituto de Investigaciones En Ciencias de La Salud**, Assuncion, v. 2, n. 18, p. 39-46, 2020. Disponível em: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v18n2/1812-9528-iics-18-02-39.pdf>. Acesso em: 08 jan. 2022.

ROSSI, Angélica da Mata *et al.* Cascata do cuidado do HIV a partir do diagnóstico em Centro de Testagem e Aconselhamento. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Londrina, v. 6, n. 73, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/JPSPnR54hPdcqVzxZxB5c8y/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 08 jan. 2022.

SALAMI, Alakija Kazeem *et al.* Factors Influencing Adherence to Antiretroviral Medication in Ilorin, Nigeria. **Journal Of The International Association Of Physicians In Aids Care**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 191-195, maio 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1545109710368722>

SANTOS, Simone Furtado dos *et al.* Manutenção da supressão virológica em indivíduos em terapia antirretroviral após a troca para terapia dupla: um estudo de coorte. **Research, Society And Development**, Belo Horizonte, v. 11, n. 7, p. 1-11, maio 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29606/25702>. Acesso em: 30 set. 2022.

SANTEVECCHI, Barbara A.; MILLER, Stacy; CHILDS-KEAN, Lindsey M.. Doing More With Less: review of dolutegravir-lamivudine, a novel single-tablet regimen for antiretroviral-naïve adults with hiv-1 infection. **Annals Of Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 54, n. 12, p. 1252-1259, 9 jun. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028020933772>.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *ArqBrasCardiol*. 101(4):1. 2013.

SILVA, Carla Glenda Souza da. Serviço de Assistência Especializada (SAE): Uma Experiência Profissional. **Psicologia Ciência e Profissão**. Natal, p. 153-163. jul. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/pcp/v27n1/v27n1a13.pdf>. Acesso em: 27 de julho de 2020.

Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12981-020-00328-6>. Disponível em: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12981-020-00328-6.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2022.

SIRAJ, Jafer *et al.* Antiretroviral treatment failure and associated factors among HIV patients on the first-line antiretroviral therapy at Mizan-Tepi University teaching hospital, Southwest Ethiopia. **Medicine**, [S.L.], v. 100, n. 51, p. 1-7, 23 dez. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000028357>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702282/#R13>. Acesso em: 12 jun. 2022.

SOBRINO-JIMÉNEZ, Carmen *et al.* Analysis of antiretroviral therapy modification in routine clinical practice in the management of HIV infection. **European Journal Of Hospital Pharmacy**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 96-100, 21 jul. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-000944>.

UNAIDS. Organização das Nações Unidas. 2022. Disponível em: <https://unaid.org.br/sobre-o-unaid/>. Acesso em: 20 mar. 2023.

VERGNE, Laurence *et al.* Genotypic drug resistance interpretation algorithms display high levels of discordance when applied to non-B strains from HIV-1 naive and treated patients. **Fems Immunology & Medical Microbiology**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 53-62, fev. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695x.2005.00011.x>.

VERNAZZAA, Pietro *et al.* Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle.

ZANETTI, Hugo Ribeiro. **EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO PERIODIZADO E ESTATINA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM DISLIPIDEMIA: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado**. 2019. 104 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. Disponível em: <http://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/25823/3/EfeitosDoTreinamentoF%20c3%20adsico.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2022.

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À MODIFICAÇÕES DA TERAPIA ANTIRRÉTROVIRAL EM UM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ

Pesquisador: BRUNA LEITE GONCALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41806720.4.0000.5054

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.506.067

Apresentação do Projeto:

Resumo:

A infecção pelo HIV, atualmente, se configura como doença crônica transmissível e que deve ser tratada com o uso de antirretrovirais. Desde a descoberta do vírus do HIV, até os dias atuais, um dos principais desafios é garantir uma boa adesão do tratamento, a fim de alcançar carga viral indetectável e melhorar a imunidade do paciente. Devido às individualidades de cada paciente, fatores genéticos, resistência viral, comorbidades, alguns pacientes podem passar por modificações da terapia antirretroviral no decorrer do tempo. As alterações na terapia medicamentosa geram aumento de custos e, na maioria das vezes, aumenta o número de fármacos utilizados, assim como podem levar ao esgotamento terapêutico, visto que o elenco de medicamentos antirretrovirais, apesar do aumento das opções terapêuticas, ainda é limitado. Portanto, pretende-se avaliar através desse estudo os fatores associados à modificação da terapia, em serviço de assistência especializada, na cidade de Fortaleza, a fim de estabelecer um diagnóstico situacional das alterações de tratamento, assim como perfil epidemiológico dos pacientes que passam por esse tipo de modificação,

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

