

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL INICIAL
CONTENDO DOLUTEGRAVIR EM PACIENTES ATENDIDOS EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA**

*Effectiveness and safety of initial antiretroviral therapy containing dolutegravir in patients
treated in referral service*

Maria Beatriz Rodrigues Esteves Moura¹

Marina Gabriella Pereira de Andrade Magalhães²

Gerlane Alves Pontes da Silva³

Edvaldo da Silva Souza⁴

¹Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Avenida Mascarenhas de Morais, 4861. Imbiribeira, Recife, PE, Brasil. CEP: 51.150-000. Email: beatrizremoura@gmail.com

²Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Coelhos, Recife, PE, Brasil. CEP:50.070-550. Email: magalhaes.marinag@gmail.com

³Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Coelhos, Recife, PE, Brasil. CEP:50.070-550. Email: gerlane.alves@imip.org.br

⁴Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Coelhos, Recife, PE, Brasil. CEP:50.070-550. Email: edvaldo.es@gmail.com

RESUMO

Objetivos: avaliar a efetividade e segurança do uso da terapia antirretroviral (TARV) inicial contendo o dolutegravir em pacientes infectados pelo HIV atendidos no Hospital-Dia/IMIP.

Métodos: realizou-se um estudo transversal, entre julho de 2018 e agosto de 2019, com pacientes identificados por listagem do sistema de controle de dispensa de antirretrovirais. Os dados foram coletados dos prontuários e foram analisadas as características sociodemográficas, relacionadas à infecção, à resposta terapêutica, e ao aparecimento de efeitos adversos do sistema informatizado de laudos e exames laboratoriais. Os dados foram dispostos em planilha Excel e analisados pelo Epi Info versão 7.2.2.6. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do IMIP.

Resultados: a média de idade dos pacientes foi de 36,3 ($\pm 12,8$) anos e a maioria era do sexo masculino e heterossexual. O tempo médio de uso da TARV foi de 437 ($\pm 194,7$) dias e após o tratamento, 78,8% dos pacientes apresentaram elevação da contagem de linfócitos T CD4⁺ \geq 350 células/mm³ e 92,3% obtiveram sucesso terapêutico, representado pela supressão máxima da carga viral.. Dez pacientes apresentaram algum efeito adverso, sendo o mais frequente a insônia. **Conclusões:** o dolutegravir é um antirretroviral efetivo e seguro no tratamento da infecção pelo HIV e sua indicação nos protocolos e diretrizes terapêuticas é por este estudo respaldada.

Palavras-chave: Infecções por HIV, Antirretrovirais, Efetividade, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the effectiveness and safety in the use of the initial antiretroviral therapy (ART) containing dolutegravir in HIV-infected patients treated at Day Hospital /IMIP.

Methods: a cross-sectional study was conducted between July 2018 and August 2019, with patients identified by the listing of the antiretroviral dispensation control system. Data were collected from the medical records and the sociodemographic characteristics, the relation of the infection to the therapeutic response, and the appearance of adverse effects were analyzed of a computerized system of reports and laboratorial tests. The data were arranged in an Excel spreadsheet and analyzed by Epi Info version 7.2.2.6. The study was approved by the Ethics Committee at IMIP. **Results:** The patients' mean age was 36,3 ($\pm 12,8$) years old and mostly were male and heterosexual. The mean time of use of the ART was 437 ($\pm 194,7$) days and, after using ART, 78,8% of the patients showed elevated lymphocyte count T CD4⁺ ≥ 350 cells /mm³ and 92,3% obtained therapeutic success, represented by the maximum suppression of the viral load. Ten presented some adverse effect, the most frequent was insomnia. **Conclusions:** dolutegravir is an effective and safe antiretroviral in the treatment of HIV infection and its indication in protocols and therapeutic guidelines is by this study backed up.

Keywords: HIV Infections, Anti-Retroviral Agents, Effectiveness, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions

INTRODUÇÃO

Segundo dados do Boletim Epidemiológico HIV/Aids publicado pelo Ministério da Saúde em 2018, de 2007 até junho de 2018, foram notificados 247.795 casos de infecção pelo HIV no Brasil. Quanto à mortalidade, desde o início da epidemia de aids (1980) até o final de 2017, foram registrados 327.655 óbitos, entretanto, entre 2007 e 2017, verificou-se queda de 14,8% no coeficiente de mortalidade, que passou de 5,6 para 4,8 por 100 mil habitantes. Em contrapartida, entre as regiões brasileiras, observou-se aumento desse coeficiente na região Nordeste, o que parece demonstrar uma falha na aplicação da terapia antirretroviral (TARV) na área ⁽¹⁾.

Diversos estudos epidemiológicos avaliando a efetividade da TARV têm demonstrado redução na morbimortalidade, como também na taxa de transmissão do HIV e redução de novas infecções. Sendo assim, a TARV tem sido a principal contribuinte para o declínio no número de mortes por causas ligadas ao HIV, sendo o seu início recomendado para todos os pacientes portadores do vírus, independente do seu estado clínico ou imunológico ^(2,3). A diminuição da morbimortalidade é atingida quando a TARV é efetiva, *i.e.* quando se atinge a supressão máxima da replicação viral (carga viral abaixo dos limites de quantificação por ensaios comercialmente disponíveis) e manutenção ou recuperação do perfil imunológico (elevação da contagem de linfócitos T CD4⁺) ^(5,6).

Os guias e protocolos de tratamento nacionais e internacionais recomendam que o início da TARV deve incluir combinação de três antirretrovirais (ARV), dois deles pertencendo a classe dos inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo e um inibidor de integrase, sendo a droga de escolha o dolutegravir (DTG). O Brasil segue a tendência mundial ao aplicar preferencialmente, para início de tratamento, o esquema composto por lamivudina e tenofovir, associados ao dolutegravir, com exceção dos pacientes com coinfeção TB-HIV e gestantes ⁽³⁾.

Mesmo diante do desafiador cenário de necessária adequação do esquema medicamentoso às necessidades do paciente, os inibidores da integrase têm dominado as descobertas a respeito do desenvolvimento de tratamentos para o HIV/Aids nos últimos anos, com destaque para a aprovação do uso do dolutegravir em 2013. O DTG vem apresentando menos efeitos adversos e menor frequência de interações medicamentosas, quando comparado a outros ARVs^(6,7,8).

No estudo cego SPRING-2, que explorou a eficácia em pacientes que não haviam sido submetidos a outra TARV anteriormente, comparando o DTG ao raltegravir (RAL), ambos em esquema com abacavir-lamivudina ou tenofovir- emtricitabina, demonstrou que o DTG não foi inferior, com 88% e 85% de supressão viral. O estudo foi realizado em pacientes com idade média de 36 anos, sendo 85% homens, da cor branca e 28% com carga viral > 100 cópias/mL, 13% com contagem de células T CD4⁺ < 200 células/mm³, e menos de 10% com coinfeções por hepatite B e C. No total avaliado, 822 pacientes foram randomizados e receberam a medicação, metade deles recebeu o DTG, e metade o RAL⁽⁹⁾. Estudo semelhante, o SINGLE, comparou uma dose diária de DTG, em combinação com dose fixa de abacavir/ lamivudina em relação ao esquema composto por doses fixas de tenofovir/emtricitabina/evafirenz ao longo de 144 semanas⁽¹⁰⁾. O perfil dos pacientes era semelhante ao dos participantes do SPRING-2 e esse estudo encontrou resultados semelhantes.

O dolutegravir foi liberado para uso no Brasil em fevereiro de 2017. Geralmente as medicações mais recentes são incorporadas em esquemas de resgate terapêutico pela vantagem de não ter corrido ainda exposição dos pacientes a estas drogas e desenvolvimento de resistência. Já o dolutegravir foi indicado como droga para compor esquema de primeira linha de tratamento. Isso se deve ao perfil favorável da droga e a sua recomendação pelos principais guias internacionais de referência para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV. No entanto, diferentemente do que foi instituído em muitos outros países, em que o esquema de

tratamento antirretroviral é composto pelo DTG em combinação ao abacavir, no Brasil, o esquema é completado por tenofovir e lamivudina, o que o torna relativamente peculiar.

Por ser um medicamento de uso recente no Brasil, não há ainda estudos suficientes que analisem o dolutegravir, tornando-se necessário portanto, analisar em pacientes brasileiros, a supressão da carga viral e o tempo para atingi-la, possíveis efeitos adversos causados pelo DTG, além da descrição das características epidemiológicas dos pacientes em uso. Através do presente estudo, pois, demonstra-se, de forma mais concreta e local, a efetividade e segurança no tratamento de pacientes acometidos pelo HIV, a fim de que se possa, dessa maneira, promover maior qualidade de vida e sobrevida dos pacientes em uso da medicação.

MÉTODOS

O estudo é do tipo transversal, que possui componentes descritivos e analíticos, e permite avaliar variáveis de exposição e desfecho de forma simultânea. A amostra de estudo constitui-se por pacientes maiores de 18 anos com infecção por HIV cujo tratamento inicial seja o esquema antirretroviral contendo tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG) atendidos no Serviço de Imunologia Clínica/Hospital-Dia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Os critérios de inclusão compreendem pacientes sem uso anterior de TARV e uso de TDF, 3TC e DTG e pelo menos 6 meses de acompanhamento no IMIP, além de, ao menos, um controle laboratorial com 3 e 6 meses de tratamento. Foram excluídos os pacientes que fizeram uso do ARV anteriormente de forma profilática, pré e pós-exposição, *e.g.* gestação, exposição sexual, etc. e pacientes com coinfeção por hepatites B e C, tuberculose e/ou hanseníase em atividade.

Os pacientes em uso do esquema analisado foram identificados por listagem oriunda de sistema de controle de dispensa de antirretrovirais e randomizados por meio do programa

Microsoft Excel 2017, o qual gerou números aleatórios e estabeleceu a ordem de verificação. Os dados foram coletados no período de outubro de 2018 à maio de 2019 através de prontuários clínicos, de sistema informatizado de laudos e exames laboratoriais e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral (Siscel). Por isso, foi solicitado o Termo de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP).

Foi elaborado um questionário contendo as informações a serem colhidas e, posteriormente, os dados de interesse foram dispostos em uma planilha do Microsoft Excel 2017 e puderam ser agrupados em variáveis demográficas, comportamentais e hábitos de vida, estado de saúde e tratamento e exames laboratoriais. As variáveis demográficas incluem idade (em anos), sexo (masculino, feminino), raça/cor (branco, não branco) procedência (Recife e Região Metropolitana de Recife, Interior de Pernambuco e Fernando de Noronha), escolaridade (em anos), analfabetismo (sim/não), ocupação (desempregado, estudante, empregado), renda (igual ou menor que 1 salário mínimo, de 2 a 4 salários mínimos, igual ou acima de 5 salários mínimos). As informações comportamentais e de hábitos de vida incluem: orientação sexual (heterossexual, não heterossexual), estado civil (casado/união estável, solteiro/separado/viúvo), tabagismo (sim/não), etilismo (sim/não) e uso de drogas ilícitas (sim/não). O estado de saúde e tratamento, por sua vez, inclui a forma de aquisição do HIV (transmissão vertical, transfusão sanguínea, contato sexual), bem como a presença de comorbidades (diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, doença hepática, doença renal, neoplasia, doença autoimune) e coinfeções (sífilis, HTLV, toxoplasmose, citomegalovírus) e de doenças definidoras e indicativas de aids, desfecho (sucesso/falha) e presença de efeitos adversos da TARV. Outrossim, foi analisado o tempo entre diagnóstico e início da TARV e o tempo de uso das medicações. Quanto aos exames laboratoriais, que já fazem parte da rotina do serviço, foram analisadas as contagens de

linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ e carga viral; ambos antes do tratamento, após um número variável de meses e os valores mais recentes.

Destaca-se que efetividade do tratamento foi tida como supressão viral (carga viral \leq 40 cópias/mL) após 6 meses de uso da TARV. Já a segurança é definida pela ausência de efeitos adversos, os quais podem ter resultado, ou não, na troca da terapia antirretroviral.

Após a coleta dos dados, foi organizado um banco de dados para análise estatística, a qual foi realizada através do Software Epi Info Versão 7.2.2.6. Foi utilizada estatística descritiva para apresentação dos resultados, utilizando-se média e desvio-padrão ou mediana e interquartis para variáveis numéricas e distribuição de frequência relativa para variáveis categóricas.

Utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e análise de variância (ANOVA) de um fator para as variáveis contínuas ou Kruskal-Wallis (dados não-normais). Para todas as análises, foi considerado como significante o valor de $P < 0,05$.

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (CAAE: 95152418,2.0000.5201; número do protocolo: 087407/2018 e data de recebimento para análise pelo CEP 06/08/2018) e obedeceu as normas éticas da Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 89 pacientes que fazem uso do esquema antirretroviral composto por lamivudina, tenofovir e dolutegravir como 1° linha de tratamento e são acompanhados no Hospital-Dia/IMIP. Do total, foram excluídos 2 pacientes por coinfeção por hepatite B e 1 por hepatite C. É válido ressaltar que não ocorreu perda de seguimento de nenhum dos pacientes investigados, seja por abandono do tratamento, transferência para outro serviço ou óbito.

A idade média dos pacientes foi de 36,3 ($\pm 12,8$) anos, sendo o mais jovem de 19 anos; e, o mais velho, de 76 anos. Do total de pacientes, 62 (69,7%) em uso do esquema ARV eram do sexo masculino. Percebeu-se que a média de idade das mulheres foi de 39,6 ($\pm 15,6$) anos e a dos homens, 34,9 ($\pm 11,3$) anos. No que se refere a orientação sexual, havia informação nos prontuários de 81 dos pacientes, e desses, 54,3% são heterossexuais e 42,1% não viviam com parceiro (a). Ademais, 58,4% dos pacientes tinham emprego fixo e 58,9% tinha renda de 1 salário mínimo ou menos e 87,6% moravam na Região Metropolitana do Recife, dois pacientes eram procedentes de Fernando de Noronha e, o restante, do interior do estado de Pernambuco. A média de anos de escolaridade foi de 9,5 anos ($\pm 2,7$) e 3 pacientes declararam-se analfabetos. Todos os pacientes participantes do estudo contraíram o HIV pelo contato sexual. As características sociodemográficas dos pacientes participantes da pesquisa estão demonstradas na TABELA 1.

Dos pacientes incluídos no estudo, nenhum possuía doença hepática ou renal ou doença autoimune. No entanto, 3,4% deles possuíam diabetes *mellitus* tipo 2 e 7 (7,9%) eram hipertensos. Destaca-se que não houve relato de nenhuma outra doença cardiovascular além da hipertensão. Ressalta-se que em 7 (7,9%) dos pacientes havia relato de depressão e que 3,4% possui algum tipo de neoplasia. Ademais, no que diz respeito às coinfeções, 27 (30,3%) dos indivíduos tinham sífilis, 8 (9,0%) possuíam toxoplasmose e 4 (4,5%) tinham infecção por citomegalovírus.

Ao diagnóstico da infecção pelo HIV/início do tratamento antirretroviral, a maioria dos pacientes (58,4%) encontrava-se assintomática. Em 13,5% deles, a infecção já havia evoluído para aids, ou seja, dois testes de triagem reagentes e um confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV e evidência de imunodeficiência: diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de aids e/ou contagem de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 350 células/mm³ ⁽¹¹⁾. As doenças definidoras de aids, consideradas pelo critério CDC adaptado ^(11,12) estavam presentes

em 14 dos pacientes, em ordem decrescente de prevalência: toxoplasmose cerebral (8 pacientes); citomegalovírus, exceto fígado, baço e linfonodos (4 pacientes); Sarcoma de Kaposi (3 pacientes); Herpes simples mucocutâneo com duração > 1 mês (2 pacientes) e candidose de esôfago (1 paciente). Em relação ao critério Rio de Janeiro Caracas ⁽¹²⁾, os sinais e sintomas mais prevalentes nos pacientes em uso do DTG foram anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia, presente em 49 pacientes (55%), e caquexia ou perda de peso superior a 10% do peso corporal, relatados em 21 pacientes (23%).

Quanto ao estado imunológico inicial dos pacientes, antes da TARV, a 52,5% deles possuía contagem de linfócitos T CD4⁺ acima de 350 células/mm³, no entanto, aproximadamente 28% apresentaram níveis de LT CD4⁺ inferiores a 200 células/mm³, o que caracteriza imunodeficiência grave. A carga viral média pré-tratamento foi de 235.788 ($\pm 451594,7$) cópias de RNA do HIV/mL, convertida em valor de 4,65 ($\pm 0,97$), quando representada em logaritmo de base 10 (log 10).

O tempo médio decorrido entre a data de diagnóstico e a data registrada como sendo a de início da TARV foi de 322 (± 870) dias. O tempo médio de uso da TARV foi de 437 dias ($\pm 194,7$), o que corresponde a pouco mais de 14 meses.

Durante o tratamento, houve aumento nos níveis de LT CD4⁺: em 78,8% dos pacientes, com valores acima de 350 células/mm³ e, em quase 54%, esse valor foi superior a 500 células/mm³, considerando os valores mais recentes. O GRÁFICO 1 mostra o acréscimo nos níveis de LT CD4⁺, tomando como base a primeira dosagem, a dosagem feita durante a TARV, em geral 3 ou 6 meses depois do seu início, e a contagem mais recente.

Outrossim, houve decréscimo significativo na carga viral média que, durante o tratamento, foi de 8130,4 ($\pm 25249,9$), e mais recentemente, 7939,6 (± 26522). Verificou-se que 82% dos pacientes atingiram a supressão da carga viral ($CV \leq 40$ cópias/mL) no primeiro controle laboratorial.

Em relação ao desfecho, obtiveram sucesso 83 (93,2%) pacientes, com supressão da carga viral após 6 meses de TARV. A respeito dos 6 pacientes que apresentaram falha ao tratamento, 4 (66,7%) deles eram do sexo masculino e a mesma porcentagem de indivíduos eram heterossexuais e da raça/cor não branca. A média de idade dos pacientes que obtiveram sucesso terapêutico foi de 37,2 (\pm 12,9) anos, enquanto que a dos que falharam o tratamento foi de 25 (\pm 5,9) anos. Ademais, 4 (66,7%) tinham renda de 1 salário mínimo ou menos e a média de anos de estudo dos que obtiveram sucesso foi de 9,5 (\pm 2,7) anos, e, a dos que falharam, 8,8 (\pm 3,9) anos. Ao associar o desfecho à situação imune, percebeu-se que metade dos pacientes que tiveram falha terapêutica possuíam contagem de LT CD4⁺ no início da TARV igual ou inferior a 350 células/mm³, com uma média de 343 (\pm 239,5) células/mm³, enquanto que a média dos pacientes bem-sucedidos foi de 424,8 (\pm 273,8) células/mm³. Outrossim, a carga viral média dos indivíduos que obtiveram sucesso, logo após a TARV, foi de 244 (\pm 486,5) cópias/mL. Foi observado também que 1 (16,7%) dos indivíduos com desfecho negativo possuíam aids. Os fatores que influenciaram na efetividade do uso do esquema ARV foram resumidos na TABELAS 2 e na TABELA 3.

De todos os participantes, 10 (11,2%) apresentaram algum efeito adverso ao esquema contendo dolutegravir, e o mais prevalente foi a insônia, relatada por 6 pacientes. Os outros efeitos registrados foram: dor osteomuscular (2 pacientes), labilidade emocional e/ou irritabilidade (2 pacientes), além de alucinações, diarreia e vômitos, todos apresentados por apenas 1 paciente. Destaca-se que 2 dos pacientes apresentaram mais de um efeito adverso: um deles apresentou insônia e dor osteomuscular e o outro, alucinações e insônia, o que, inclusive, motivou a substituição do dolutegravir após esse quadro psicótico. Excluindo-se esse paciente, que teve troca da TARV por efeito adverso, uma paciente teve a terapia trocada pelo desejo de engravidar, já que o DTG ainda não teve seu uso estendido às gestantes. Em ambos os pacientes, foram coletados dados apenas do período em que fizeram uso do DTG, e o ARV escolhido para

troca foi o atazanavir/ritonavir (ATV/r).

O perfil de pacientes que apresentaram algum efeito adverso foi descrito na TABELA 4. Destaca-se que 5 (50%) dos pacientes com efeito adverso eram do sexo masculino, possuíam emprego fixo e eram heterossexuais. Ademais, pontua-se que todos esses eram da raça/cor não branca. Do total de pacientes com efeito, 8 (80%) possuíam contagem de LT CD4⁺ ≤ 350 células/mm³ e 2 (20%) não haviam atingido a supressão da carga viral.

DISCUSSÃO

As características sociodemográficas da população incluída nesse estudo alinham-se com as apresentadas pelo Boletim Epidemiológico HIV/aids 2018, sendo a maioria dos indivíduos do sexo masculino, com uma razão de sexos no ano de 2017 de 2,6 (M:F) enquanto que a desse estudo foi de 2,3⁽¹⁾. Comparando-se as faixas etárias, verifica-se que a média de idade dos pacientes estudados, de 36,3 anos, assemelha-se com a do mencionado boletim, o qual definiu que a maioria dos casos (52,6%) de infecção pelo HIV se dá entre os 20 e os 34 anos. Outro estudo, que abordou os mesmos aspectos epidemiológicos, a média de idade apresentada foi de 40 anos, o que demonstra clara relação entre a prevalência da infecção e a idade reprodutiva⁽¹³⁾.

Com relação à raça/cor, 70% da população do estudo considerou-se não branca, enquanto que no Boletim Epidemiológico esse número foi de 52,9%, o que pode ter associação entre raça/cor e as condições socioeconômicas mais baixas da população atendida no Hospital-dia/IMIP. Quanto à orientação sexual, houve uma distribuição mais igualitária entre o número de pacientes heterossexuais e os homossexuais e bissexuais, com percentuais de 54,3 e 45,7, respectivamente, em comparação ao referido boletim, no qual 59,4% dos pacientes declararam-se homo ou bissexuais. Além disso, a única forma de transmissão do vírus registrada na amostra foi pelo contato sexual, enquanto que, nos demais estudos, mesmo que em menor proporção,

quase sempre existe transmissão vertical ou por contaminação sanguínea, em usuários de drogas injetáveis. Essa diferença pode ser explicada pelo fato do estudo incluir apenas pacientes em primeiro esquema de tratamento antirretroviral e maiores de 18 anos, o que inviabiliza abranger pacientes cuja aquisição do vírus foi vertical. Ademais, provavelmente pelo tamanho reduzido da amostra, apenas 2 pacientes fazem uso de drogas ilícitas que, em ambos os casos, não era injetável.

Quanto à presença de doenças definidoras de aids, também analisada nos pacientes incluídos nesse estudo, tem-se que sua prevalência foi menor, se comparada a do estudo de Mondy A., et al. (2019), em que cerca de 24% dos pacientes em tratamento inicial com dolutegravir possuíam alguma dessas doenças⁽¹³⁾. Além disso, as doenças que apareceram com maior frequência foram citomegalovirose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e candidíase esofágica, o que diverge do encontrado no presente estudo, em que a doença definidora mais relatada foi toxoplasmose cerebral. Tal divergência pode ser explicada pela diferença entre os números das amostras, que na outra pesquisa foi quase 10 vezes maior e também na disparidade entre as características sociodemográficas das populações dos dois estudos.

Adentrando nos aspectos que dizem respeito ao uso do dolutegravir como primeira linha de tratamento em pacientes infectados pelo HIV, os resultados obtidos nessa pesquisa estão em consonância com os demais estudos que abordam o uso da droga. Houve um aumento significativo da contagem de linfócitos T CD4⁺, com a maioria dos pacientes atingindo número superior a 350 células/mm³, o que também foi evidenciado em revisões sistemáticas, cujo tempo de acompanhamento dos pacientes era de 48 semanas, tempo semelhante ao desse estudo. Segundo Snedecor J. Sonya, et al.(2019), pacientes em uso do DTG têm, inclusive, maior probabilidade de conseguirem acréscimo mais significativo na contagem de LT CD4⁺, se comparados a pacientes em uso de outros inibidores da integrase, o que não pode ser comprovado ou refutado nesse estudo, pois não houve comparação de efetividade com outros

antirretrovirais ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Com relação a supressão viral, mais de 90% dos pacientes avaliados obtiveram sucesso da TARV, com carga viral ≤ 40 cópias/mL em 6 meses de tratamento. No entanto, em outra pesquisa, elaborada por Walmsley Sharon, et al. (2014) esse percentual foi de 80%. Esse aumento pode ser justificado pelo reduzido número da amostra, além de que o valor considerado para indetecção da carga viral no outro estudo era de 50 cópias/mL⁽¹⁶⁾. Além disso, o esquema analisado possuía abacavir (ABC) ao invés do tenofovir (TDF), o que pode ter provocado alguma interferência. Ressalta-se que a probabilidade de supressão viral é significativamente maior com o uso do DTG, se comparado ao uso do atazanavir/ritonavir (ATV/r), dorunavir/ritonavir (DRV/r), efavirenz (EFV) e lopinavir/ritonavir (LPV/r), de acordo com uma revisão sistemática por Dipen A. Patel, et al. (2014)⁽¹⁴⁾.

Sobre o desfecho (sucesso ou falha), durante o período de observação, o percentual de falha encontrado nesse estudo foi maior em comparação a outra pesquisa realizada que incluiu pacientes usando o dolutegravir como primeiro esquema terapêutico, de 2,6%⁽¹³⁾. Essa disparidade pode ser explicada pelas características socioeconômicas da população atendida no Hospital-Dia/IMIP, comparando-se as da amostra do estudo multicêntrico, o qual utilizou dados do ICONA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals). Ressalta-se que a média de idade dos pacientes com falha do tratamento foi significativamente menor do que a dos pacientes que obtiveram sucesso, o que pode ser justificado por uma possível maior adesão à TARV dos pacientes com mais idade, embora no estudo de Tietzmann C. Daniela, et al. (2013), o qual abordou os fatores relacionados à adesão da TARV, a diferença entre as médias de idade dos pacientes que aderiram ou não ao tratamento ficou em torno de apenas 2 anos⁽¹⁷⁾. Quanto ao sexo, não foram observadas diferenças significativas, em contraponto ao referido estudo, possivelmente devido ao tamanho da amostra e pelo fato de não se ter uma quantidade mais igualitária de homens e mulheres. É importante destacar também a maior média de escolaridade

dos pacientes bem sucedidos no tratamento, o que poderia ser explicado pelo maior entendimento da importância da adesão a TARV. No entanto, no estudo de Silva G. A. J. (2015), a quantidade de anos estudados não interferiu significativamente na adesão à TARV ⁽¹⁸⁾.

O dolutegravir é considerada uma medicação segura, com uma menor proporção de pacientes que apresentam efeitos adversos, quando comparado a outros ARVs. Os efeitos adversos que por ventura foram registrados, tiveram um perfil de leve a moderada intensidade e não provocaram internamentos e/ou óbitos⁽¹³⁾. O efeito adverso mais frequentemente descrito em outras fontes é a insônia, o que condiz com o achado de 6 pacientes, dos 10 que referiram algum efeito, com essa queixa nesse estudo^(13,16). Na literatura, ênfase é dada para, além da insônia, outros efeitos neuropsiquiátricos, como depressão e cefaleia, os quais não foram apresentados pelos pacientes incluídos nessa investigação, o que provavelmente foi reflexo da amostra reduzida em comparação aos outros estudos^(14,16). É importante destacar que um percentual significativo dos pacientes (7,9%) apresentou a depressão, porém essa comorbidade foi diagnosticada antes do início da TARV, o que indica que não houve relação do uso do DTG com o aparecimento de sintomas depressivos nesses casos. Além da prevalência dos efeitos adversos, diversos estudos também avaliaram a taxa de descontinuação relacionada ao aparecimento de efeitos adversos do dolutegravir, que foi menor se comparada a outros ARVs e que, nesse trabalho, foi de apenas um paciente devido a um quadro psicótico que não persistiu após a retirada da medicação.

Pontua-se que não foi observado nesse estudo algum perfil de paciente diretamente relacionado ao aparecimento de efeitos adversos. Não houve diferença entre sexos, com uma igual distribuição entre homens e mulheres, no entanto, dos pacientes que apresentaram algum efeito, todos eram da raça/cor não branca. Esse dado pode ser atribuído a quantidade significativamente maior de pacientes não brancos em relação aos brancos. É importante frisar, contudo, que todos os pacientes que apresentaram algum efeito adverso possuíam contagem de

linfócitos T CD4⁺ inicial, isto é, antes da TARV, inferior a 350 células/mm³, o que demonstra relação entre a situação imunológica e o surgimento de efeitos.

Esse estudo apresenta algumas limitações, especialmente o tamanho reduzido da amostra, o que se deu pelo fato de a maioria dos pacientes adultos em acompanhamento no Hospital-Dia/IMIP já haviam sido tratados com outros esquemas antirretrovirais que não o composto por 3TC, TDF e DTG. Ademais, outra limitação pode ter sido o tempo de acompanhamento de cerca de 50 semanas que, apesar de ser o período de observação de outros trabalhos sobre o tema, pode não prever resultados a longo prazo.

Em conclusão, pode-se dizer que o dolutegravir mostrou-se um antirretroviral de perfil favorável de efetividade e segurança e sua indicação nos protocolos e diretrizes terapêuticas internacionais é respaldada por este estudo. Porém, novas pesquisas, com um maior número de participantes, se fazem necessárias a fim de demonstrar se esses resultados são aplicáveis na população brasileira que faz uso do esquema contendo lamivudina, tenofovir e dolutegravir em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. HIV AIDS 2018. Brasília (DF); 2018.
2. UNAIDS. Aids by numbers [internet]. 2016. [cited 2017 Nov 12].
Disponível em:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Brasília- DF, 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
4. Quinn C. Thomas, et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. Rakai Project Study Group. The New England Journal of Medicine. 2000; 342 (13): 921-929.
5. Cohen S. Myron, et al. Antirretroviral Terapy for Prevention of HIV- 1 Transmission. The New England Journal Medicine. 2016; 375 (9): 830-839.
6. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. PLoS

One. 2014;9(9):e105653.

7. Kandel E. Christopher, Walmsley L. Sharon. Dolutegravir – a review of the pharmacology efficacy, and safety in the treatment of HIV. Dovepress [Internet]. 2014;39(11):746–772. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500604/>
8. Song I. et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1627–1629.
9. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381:735–743. doi:10.1016/S0140-6736(12) 61853-4.
10. Walmsley S, Berenguer J, Khuong-Josses M, et al. Dolutegravir regimen statistically superior to efavirenz/tenofovir/emtricitabine: 96-week results from the SINGLE study (ING114467). Paper presented at: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston, MA.
11. WHO. International statistical classification of health problems. 10th revision. [Internet]. Geneva; 2010. Disponível em: www.who.int/classifications/icd/en/
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

Departamento de Vigilância. Programa nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília (DF); 2004.

13. Mondi A, et al. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the IcoNA cohort. *Journal of the International AIDS Society*. 2019. 22(1):e252227
14. Patel DA, et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PloS One*. 2014 Sep 4;9(9):e105653
15. Snedecor SJ, et al. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment naive patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis.
16. Hoffmann C, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017 Jan;18(1): 56-63.
17. Tietzmann C. D, et al. Prevalências de adesão à terapia antirretroviral e fatores associados em pacientes adultos de três centros urbanos no Sul do Brasil. *Aletheia* 41.2013 maio/agosto; 41(1): 154-163.
18. Silva G.A.J. Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil.

Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 31(6):1188-1198, jun, 2015.

TABELAS E FIGURAS

TABELA 1: Características sociodemográficas dos pacientes atendidos no Hospital-Dia/IMIP em uso de primeiro esquema antirretroviral composto por lamivudina, tenofovir e dolutegravir. Recife, 2019.

Variáveis	n=89	%
Sexo		
Masculino	62	69,7
Orientação sexual		
Heterossexual	44	54,3
Estado civil		
Casado/União estável	24	42,1
Raça/Cor		
Branco	8	9,0
Procedência		
RMR	78	87,6
Interior de Pernambuco	9	10,0
Fernando de Noronha	2	2,4
Ocupação		
Empregado	49	58,4
Renda		
Até 1 salário mínimo	33	58,9
> 2 salários mínimos	23	41,1
Escolaridade		
Até 8 anos	27	37,5
> 9 anos	45	62,5
Analfabetismo	3	3,4
Tabagismo		
Sim	11	14,9
Uso de álcool		
Sim	10	13,5
Uso de drogas ilícitas		
Sim	2	2,3

*RMR: Região Metropolitana do Recife

Fonte: do autor

TABELA 2. Associação entre variáveis categóricas e sucesso a TARV nos pacientes em uso do esquema antirretroviral inicial contendo lamivudina, tenofovir e dolutegravir atendidos no Hospital-Dia/IMIP. Recife, 2019.

Variável	Sucesso n (%)	Falha n (%)	OR*	P-Value
Sexo				
Masculino	58 (93,5)	4 (6,4)	1,16 (0,20-6,7)	1,000
Feminino	25 (92,6)	2 (7,4)		
Raça/Cor				
Branco	7 (87,5)	1(12,5)	0,48 (0,04-4,9)	0,465
Não branco	58 (93,5)	4 (6,45)		
Renda				
Até 1 salário mínimo	29 (87,9)	4 (12,1)	0,36 (0,04-3,5)	0,637
≥ 2 salários mínimos	20 (95,2)	1 (4,8)		
Ocupação				
Empregado	49 (90,0)	3 (10,0)	0,55 (0,10-2,9)	0,663
Desempregado	27 (90,0)	3 (10,0)		
Orientação sexual				
Heterossexual	40 (90,9)	4 (9,0)	0,27 (0,03-2,6)	0,368
Homossexual/Bissexual	36 (97,3)	1 (2,7)		
Estado civil				
Casado/União estável	21 (87,5)	3 (12,5)	0,00	0,069
Solteiro/Viúvo/Divorciado	33 (100)	0		
Assintomático no início da TARV				
Sim	48 (92,3)	4 (7,7)	1,30 (0,25-6,8)	1,000
Não	35 (94,6)	2 (5,4)		
LT CD4+ inicial ≤ 350				
Sim	47 (94,0)	3 (6,0)	1,30 (0,25-6,85)	1,000
Não	36 (92,3)	3 (7,7)		
AIDS				
Sim	11 (91,7)	1 (8,3)	0,76 (0,08-7,17)	1,000
Não	72 (93,5)	5 (6,5)		

*OR: Odds ratio

Fonte: do autor

TABELA 3. Associação entre variáveis numéricas e sucesso da TARV nos pacientes em uso do esquema antirretroviral inicial contendo lamivudindolutegravir atendidos no Hospital-Dia/IMIP. Recife, 2019.

Variável Média (DP)	Sucesso	Falha	P-Value
Idade	37,2 (±) 12,9	25,0 (±) 5,9	0,0104
Escolaridade	9,5 (±) 2,7	8,8 (±) 2,9	0,4292
LT CD4⁺ inicial	424,8 (±) 273,8	343,4 (±) 239,5	0,4660
LT CD4⁺ recente	575,0 (±) 285,0	399,6 (±) 222,8	0,1668
Carga viral após TARV	244 (±) 486,5	20765,7 (±) 42355,3	0,0024

Fonte: do autor

TABELA 4. Associação entre características populacionais e relacionadas a infecção pelo HIV e o aparecimento de efeitos adversos da TARV em pacientes em uso do esquema antirretroviral composto por lamivudina, tenofovir e dolutegravir atendidos no Hospital-Dia/IMIP. Recife, 2019.

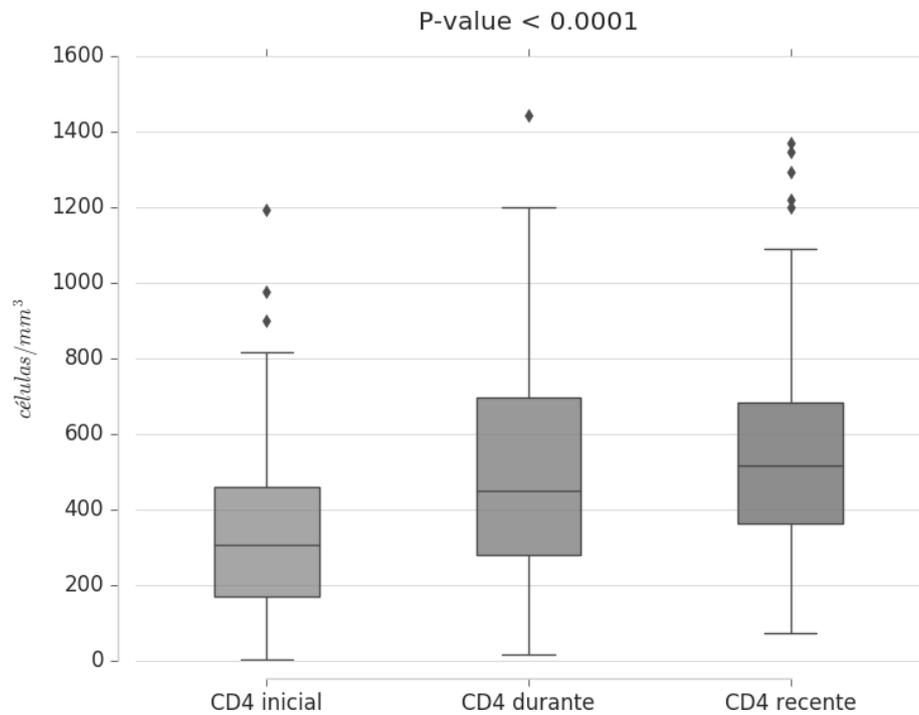
Variável	Com EA* n (%)	Sem EA n (%)	OR**	P-Value
Sexo				
Masculino	5 (8,0)	57 (92,0)	0,4 (0,1-1,5)	0,151
Feminino	5 (18,5)	22 (81,5)		
Raça/Cor				
Branco	0	8 (12,9)	0,00	0,583
Não branco	8 (100)	54 (87,1)		
Renda				
Até 1 salário mínimo	3 (9,1)	30 (90,9)	2,0 (0,19-20,6)	1,000
≥ 2 salários mínimos	4 (4,76)	20 (95,2)		
Ocupação				
Empregado	5 (9,6)	47 (90,4)	1,4 (0,4-5,9)	0,717
Desempregado	4 (13,3)	26 (86,7)		
Orientação sexual				
Heterossexual	5 (11,4)	39 (88,7)	1,0 (0,3-4,3)	1,000
Homossexual/Bissexual	4 (10,8)	33 (89,2)		
Estado civil				
Casado/União estável	0	24 (100)	0,00	0,06
Solteiro/Viúvo/Divorciado	5 (15,1)	28 (84,9)		
LT CD4⁺ inicial ≤ 350				
Sim	8 (16,0)	42 (84,0)	3,8 (0,7-20,0)	0,150
Não	2 (5,1)	37 (94,9)		
CV recente indetectável				
Sim	8 (11,0)	65 (89,0)	0,9 (0,2-4,5)	1,000
Não	2 (12,5)	14 (87,5)		

*EA: Efeito adverso

**OR: Odds ratio

Fonte: do autor

GRÁFICO 1. Comparação das medianas das contagens de linfócitos T CD4⁺ (células/mm³) no início, durante o tratamento e recente dos pacientes em uso de esquema inicial contendo dolutegravir acompanhados no Hospital-Dia/IMIP. Recife, 2019.



Fonte: do autor