

Manutenção da supressão virológica em indivíduos em terapia antirretroviral após a troca para terapia dupla: um estudo de coorte

Maintenance of virologic suppression in individuals on antiretroviral therapy after switching to dual therapy: a cohort study

Mantenimiento de la supresión virológica em individuos con terapia antirretroviral después de cambiar a terapia dual: un estudio de cohortes

Recebido: 25/04/2022 | Revisado: 05/05/2022 | Aceito: 13/05/2022 | Publicado: 18/05/2022

Simone Furtado dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2060-5934>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: simonefurtadofarmaceutica@gmail.com

Micheline Rosa Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7002-4428>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: micheline@farmacia.ufmg.br

Juliana de Oliveira Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8355-023X>
University of New South Wales, Austrália
E-mail: j.costa@unsw.edu.au

Alexandre Sampaio Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4818-5425>
Faculdade Santa Casa BH, Brasil
E-mail: alexandremoura@faculdadesantacasabh.edu.br

Márcio Afonso Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-5759>
Fundação Mineira de Educação e Cultura, Brasil
E-mail: marcioafonsocruz@gmail.com

Jullye Campos Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-4626>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: jullyecmendes@gmail.com

Kennedy Crepalde-Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-9374>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: kencrepalde@gmail.com

Maria das Graças Braga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4340-0659>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: mgbceccato@gmail.com

Resumo

Objetivos: Avaliar a eficácia da terapia dupla em indivíduos submetidos à troca, mantendo carga viral < 50 cópias/ml e em casos de troca por insuficiência renal, se houve alteração no clearance de creatinina, creatinina sérica e fósforo sérico. **Metodologia:** Coorte retrospectiva de indivíduos > 18 anos, que mudaram para terapia dupla, acompanhados por até 116 semanas e os resultados foram avaliados em 48 e/ou até 96 semanas após a troca. Os dados foram coletados no período de julho de 2020 a junho de 2021, por meio de prontuários e consulta ao Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e ao Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). As análises foram realizadas utilizando o software SPSS. **Resultados:** A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (65,5%), a média de idade na troca foi de 54,4 anos. O esquema de terapia dupla mais utilizado foi a associação DTG + 3TC (73,6%). O principal motivo de troca foi função renal prejudicada (40%), o medicamento mais descontinuado foi o TDF (55,79%). A maioria dos indivíduos manteve a supressão viral por até 48 semanas após a troca (n=84, 96,8%). Dois indivíduos (2,3%) não atingiram supressão viral neste período, com valores de 51 e 55 cópias/ml de vírus. Não houve alteração significativa na TFG comparando os níveis basais com 48 semanas após a troca. Quanto ao fósforo, comparando o valor basal, com o valor medido 48-96 semanas após a troca houve discreto aumento, com significância estatística (2,70 ± 0,76 mg/dl vs. 3,14 ± 0,47; p = 0,026). **Conclusão:** A maioria dos indivíduos manteve a supressão viral em até 48 e/ou até 96 semanas, demonstrando efetividade da terapia dupla. Entre os que trocaram por insuficiência renal, não houve melhora da taxa

de filtração glomerular em 48 semanas, mas observou-se aumento da excreção de fósforo, o que requer mais estudos, com amostra maior e seguimento mais longo.

Palavras-chave: Terapia antirretroviral; HAART; HIV.

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of dual therapy in individuals who underwent exchange, by maintaining a viral load < 50 copies/ml and in cases of exchange due to impaired renal function. If there was a change in creatinine clearance, serum creatinine and serum phosphorus. **Methods:** Retrospective cohort of individuals > 18 years, who switched to dual therapy, followed up for up to 116 weeks and outcomes were evaluated up to 48 and/or up to 96 weeks after switching. Data were collected from July 2020 to June 2021, through clinical records and consultation with the Laboratory Examination Control System (Siscel) and the Medication Logistic Control System (Siclom). Analyzes were performed using SPSS software. **Results:** Most individuals were male (65.5%), the mean age at exchange was 54.4 years. The most used dual therapy regimen was the association of DTG+3TC (73.6%). The main reason for switching was impaired renal function (40%), the most discontinued drug was TDF (55.79%). Most subjects maintained viral suppression for up to 48 weeks after switching (n=84, 96.8%). Two individuals (2.3%) did not achieve CV suppression in this period, with values of 51 and 55 copies/ml of virus. There was no significant change in GFR comparing baseline levels with those at 48 weeks post-switch. As for phosphorus, comparing the baseline value with the value measured 48-96 weeks post-exchange, there was a slight increase, with statistical significance (2.70 ± 0.76 mg/dl vs. 3.14 ± 0.47 ; $p=0.026$). **Conclusion:** Most subjects maintained viral suppression at 48 and 96 weeks, demonstrating the effectiveness of dual therapy. Among those who switched due to impaired renal function, there was no improvement in glomerular filtration rate at 48 weeks, but an increase in phosphorus excretion was observed, which requires further studies, with a larger sample and longer follow-up.

Keywords: Antiretroviral therapy; HAART; HIV.

Resumen

Objetivos: Evaluar la efectividad de la terapia dual en individuos sometidos a intercambio, manteniendo una carga viral < 50 copias/ml y en casos de intercambio por deterioro de la función renal, si se alteraron el aclaramiento de creatinina, la creatinina sérica y el fósforo sérico. **Métodos:** Cohorte retrospectiva de individuos > 18 años, que cambiaron a terapia dual, seguidos hasta 116 semanas y los resultados se evaluaron a las 48 y/o hasta 96 semanas después del cambio. Datos recolectados de julio de 2020 a junio de 2021, a través de historias clínicas y consulta con el Sistema de Control de Exámenes de Laboratorio (SISCEL) y el Sistema de Control Logístico de Medicamentos (SICLON). Los análisis se realizaron utilizando el software SPSS. **Resultados:** La mayoría de los individuos eran hombres (65,5%), la edad media al intercambio de 54,4 años. La pauta de terapia dual más utilizada fue DTG+3TC (73,6%). El principal motivo de cambio fue la alteración de la función renal (40%), el fármaco más discontinuado fue el TDF (55,79%). La mayoría de los sujetos mantuvieron la supresión viral hasta 48 semanas después del cambio (n=84, 96,8 %). Dos sujetos (2,3%) no lograron la supresión viral en este período, con valores de 51 y 55 copias/ml de virus. No hubo cambios significativos en la TFG comparando los niveles iniciales a las 48 semanas posteriores al cambio. En cuanto al fósforo, comparando el valor basal con el valor medido a las 48-96 semanas del intercambio, hubo un ligero aumento, con significación estadística ($2,7 \pm 0,76$ mg/dl vs. $3,14 \pm 0,47$; $p=0,026$). **Conclusión:** La mayoría de los sujetos mantuvieron la supresión viral hasta 48 y/o 96 semanas, lo que demuestra la eficacia de la terapia dual. Entre los que cambiaron por insuficiencia renal, no hubo mejoría en la tasa de filtración glomerular a las 48 semanas, pero se observó un aumento en la excreción de fósforo, lo que demanda más estudios, con una muestra más grande y un seguimiento más prolongado.

Palabras clave: Terapia antirretroviral; HIV; HAART.

1. Introdução

A terapia antirretroviral (TARV) utilizada para o tratamento da infecção pelo HIV evoluiu nos últimos anos, acarretando aumento da sobrevida e melhoria na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (Adam et al., 2017). As características dos antirretrovirais (ARV) que mais colaboraram para essa evolução foram a maior capacidade de inibir a replicação viral e maior barreira genética, que dificulta o desenvolvimento de resistência, bem como proporciona melhora do perfil de segurança (Brenner & Wainberg, 2017).

O uso prolongado da TARV e o aumento da expectativa de vida das PVHIV trouxeram desafios para o manejo do envelhecimento, da infecção pelo HIV e da própria TARV, tais como maior prevalência de comorbidades e de polifarmácia. É conhecido o fato de que o próprio HIV aumenta o risco de doenças cardiovasculares (Hsue et al., 2012) e de outras condições como o câncer, distúrbios neuro cognitivos e problemas na função renal (Hernández-Ramírez et al., 2017; Sanmarti et al., 2014). Além disso, PVHIV podem apresentar disfunção renal associada tanto ao aumento da idade, à ocorrência de diabetes ou ao uso

de medicamentos nefrotóxicos, inclusive a componentes da TARV como o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (Cohen et al., 2017; Mocroft et al., 2014).

O uso concomitante de TARV e de outros medicamentos é extremamente comum, sendo que cerca de 23% a 47% das PVHIV utilizam cinco ou mais medicamentos em associação à TARV (Lopes et al., 2020; Gimeno-Garcia et al., 2015). A polifarmácia aumenta a possibilidade de interações medicamentosas (Nachega et al., 2012) e de eventos adversos, como a disfunção renal, o aumento do risco cardiovascular e as alterações ósseas (Erlandson & Karris., 2019).

Desde a década de 90, iniciativas para reduzir o número de fármacos da TARV têm sido testados com o intuito de reduzir a toxicidade e a possibilidade de interações medicamentosas. Entretanto, o perfil dos ARV disponíveis naquela época não era favorável devido à baixa barreira genética que resultava no surgimento de mutações de resistência que poderiam comprometer não somente a terapia em uso, mas também as estratégias futuras (Montaner et al., 1998). O desenvolvimento de novas classes terapêuticas, como os inibidores da integrase (IIN), permitiram a retomada de pesquisas para desintensificar a TARV. A terapia dupla, por exemplo, envolve a utilização de dois ARV ativos em substituição à estratégia até então recomendada, de três fármacos ativos (Hidalgo-Tenorio et al., 2019).

Estudos clínicos recentes mudaram esse cenário, trazendo a possibilidade de uso da estratégia de simplificação. Resultados do GEMINI, estudo multicêntrico de avaliação de uso de terapia dupla no início de tratamento, demonstraram não inferioridade de efetividade da terapia dupla em relação a terapia tripla. No SWORD, no qual foi avaliada a troca de terapia tripla para dupla em indivíduos em tratamento e com carga viral (CV) indetectável, foi demonstrado não haver inferioridade na detecção da carga viral quando comparado ao esquema anterior (Cahn et al., 2019; Llibre et al., 2018).

No Brasil, a terapia dupla de manutenção contendo dolutegravir (DTG) + lamivudina (3TC) ou darunavir/ritonavir (DRV/r) + 3TC é recomendada em substituição à terapia tripla em casos de comprometimento renal ou quando fármacos de esquemas preferenciais são contraindicados (eg, TDF, abacavir ou zidovudina). A terapia dupla inicial não é recomendada devido à possibilidade de haver resistência transmitida e ausência de genotipagem pré-tratamento pelo Sistema Único de Saúde (Brasil, 2019).

Embora a terapia dupla tenha sido avaliada em estudos clínicos e ter ocorrido uma ampliação da recomendação brasileira em 2019, são necessários estudos de vida real para avaliar a efetividade e segurança em populações distintas das consideradas nos estudos clínicos (Hidalgo-Tenorio et al., 2019; Llibre et al., 2018; Pérez-Valero et al., 2018), fornecendo evidências que possam embasar para ampliações futuras das recomendações. Desta forma, o objetivo com este estudo foi avaliar a manutenção de carga viral (CV) indetectável após a troca para a terapia dupla e avaliar a função renal naqueles indivíduos que trocaram por esse motivo, em um centro de referência no tratamento de PVHIV em Belo Horizonte, Brasil.

2. Metodologia

Nós conduzimos um estudo de coorte retrospectivo em um serviço público de assistência especializada ao HIV/aids em Belo Horizonte (MG), Brasil. Este estudo integra o Projeto ECOART (Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral, Brasil), que tem aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número 31192914.3.3001.5124) e do serviço onde o estudo foi conduzido.

2.1 População do estudo

Foram incluídos indivíduos com infecção pelo HIV, com idade ≥ 18 anos, que estavam em uso da TARV, acompanhados no serviço e que fizeram troca para um esquema de terapia dupla de janeiro de 2011 até dezembro de 2020. Os indivíduos deveriam estar em supressão viral, carga viral (CV) < 50 cópias durante um período mínimo de seis meses antes da troca, e ter

um exame de CV realizado em até 96 meses após a troca. Ainda para serem incluídos no estudo, os indivíduos deveriam ter registro de troca para terapia dupla baseada em critérios clínicos como presença de comorbidades como hipertensão, diabetes e disfunção renal, alterações laboratoriais bioquímicas, possibilidade de interações medicamentosas e reações adversas.

2.2 Período de acompanhamento

Os indivíduos foram acompanhados por até 116 semanas, e os desfechos foram avaliados em até 48 e/ou até 96 semanas após a troca para a terapia dupla. Os dados foram coletados de julho de 2020 a junho de 2021, por meio de prontuários clínicos e de consulta ao Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (Siscel) e ao Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom).

2.3 Medidas de desfecho e covariáveis

A variável desfecho foi a efetividade da terapia dupla avaliada por meio da proporção de indivíduos que mantiveram a carga viral menor que 50 cópias/ml (supressão viral) após a troca em até 48 e/ou até 96 semanas. Foi considerado a ocorrência de um “blip” virológico, que é a detecção de carga viral entre 51 e 199 cópias após uma CV indetectável e seguida de novo exame de CV com resultado indetectável (Gagliardini et al., 2018).

No caso de troca para terapia dupla devido a comprometimento na função renal, avaliou-se o clearance de creatinina (Clcr), creatinina sérica (Cr) e fósforo sérico (P), antes da troca e em até 48 e até 96 semanas após a troca, com o intuito de observar se a desintensificação da TARV contribuiu para melhorar esses parâmetros. O Clcr foi calculado seguindo o método CKD-EPI, equação desenvolvida pela Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica (Levey et al, 2009). Por esse método, estima-se a taxa de filtração glomerular (TFG) por meio da cr e considera-se fatores como idade, gênero e raça/cor da pele. Esse método é utilizado como parâmetro para avaliar a função renal pelos infectologistas do serviço onde os indivíduos foram acompanhados.

As covariáveis explicativas utilizadas foram idade no início do uso da TARV e no momento da troca para terapia dupla, sexo biológico, escolaridade, raça/cor da pele, tempo de uso da TARV (do início até a troca para a terapia dupla), ARVs excluídos da terapia e motivos de troca para a terapia dupla. Os exames de CV foram avaliados no início do acompanhamento e em até 48 e /ou até 96 semanas.

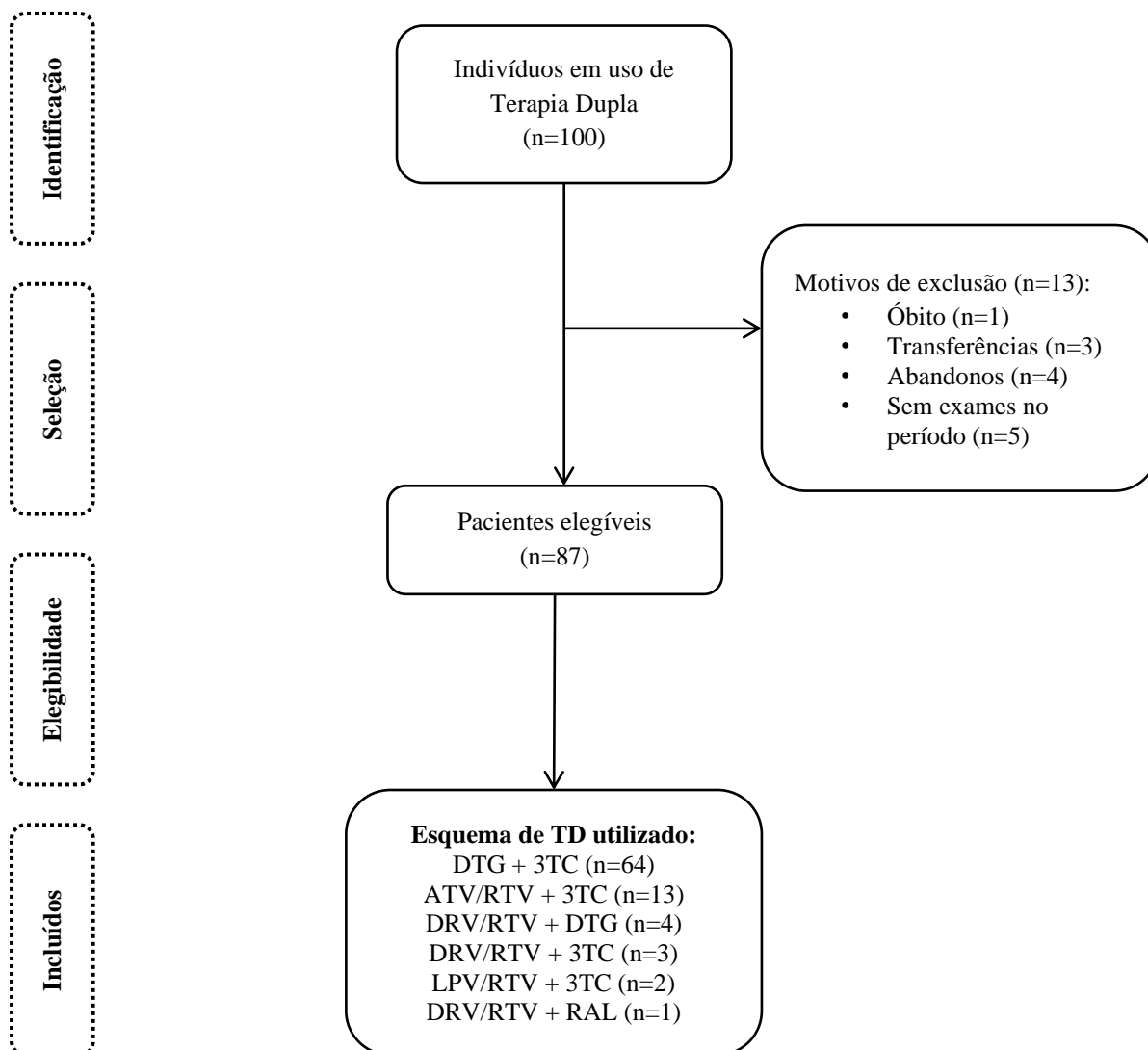
2.4 Análise estatística

A população do estudo foi caracterizada por meio de estatísticas descritivas, com distribuição de frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas. As diferenças na carga viral, TFG (CKD-EPI), creatinina e fósforo foram observadas antes e após a troca para terapia dupla. As diferenças foram avaliadas por meio de comparação de médias utilizando teste-T de amostras pareadas ou teste de Wilcoxon, se distribuição não normal. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes se valor- $p < 0,05$. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliação da normalidade na distribuição das variáveis. Foi utilizado o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0 para as análises estatísticas.

3. Resultados

De 100 indivíduos que realizaram troca para terapia dupla durante o período avaliado, 87 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama de seleção dos indivíduos.



DRV: Darunavir/ DTG: Dolutegravir / 3TC: Lamivudina / ATV: Atazanavir / RTV: Ritonavir / LPV: Lopinavir / RAL: Raltegravir. Fonte: Autores.

3.1 Características da população

A maioria (65,5%) dos indivíduos era do sexo masculino. A raça/cor de pele autodeclarada mais prevalente foi a parda (49,4%), seguida da branca (36,8%). No que se refere à escolaridade, 35,6% possuíam de 8 a 11 anos de estudo, 29,9% de 4 a 7 anos e 26,4% 12 anos ou mais. A média de idade no início da TARV foi de 45,6 anos (mínimo: 19; máximo: 69; desvio padrão [DP]: 11,9). O tempo médio de uso de TARV no momento da troca foi de 9,2 anos (mínimo 0,2; máximo 22,0). A média de idade dos indivíduos no momento da troca foi de 54,4 anos (mínimo: 25; máximo: 84; DP: 13,4) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características dos indivíduos em uso da terapia antirretroviral dupla em um serviço de referência de PVHIV, Belo Horizonte - MG (n=87)

Variável	Resultados
	$\bar{x} \pm DP$
Idade média no início da TARV (anos)	45,6 ± 11,9
Idade média na troca para terapia dupla (anos)	54,4 ± 13,4
Tempo de uso de TARV até troca para terapia dupla (anos)	9,2 ± 4,7
	n (%)
Sexo	
Masculino	57 (65,5)
Feminino	30 (34,5)
Cor/etnia autodeclarada	
Parda	43 (49,4)
Branca	32 (36,8)
Preta	11 (12,6)
Amarela	1 (1,1)
Município de residência	
Belo Horizonte	63 (72,4)
Outros	24 (27,6)
Escolaridade formal (anos)	
1-3	7 (8,0)
4-7	26 (29,9)
8-11	31 (35,6)
12+	23 (26,4)
Esquema da terapia dupla	
DTG+3TC	64 (73,6)
ATV/r+3TC	13 (14,9)
DRV/r+DTG	4 (4,6)
DRV/r+3TC	3 (3,4)
LPV/r+3TC	2 (2,3)
DRV/r+RAL	1 (1,1)
Classe terapêutica da terapia dupla	
IIN+ITRN	64 (73,6)
IP+ITRN	18 (20,7)
IP+IIN	5 (5,7)
Motivo da troca para terapia dupla ^a	
Comprometimento da função renal	48 (40,0)
Risco cardiovascular aumentado	26 (21,7)
Reações adversas ao EFV/TDF/AZT	37 (30,8)
Comodidade posológica	5 (4,2)
Interação medicamentosa	4 (3,3)
Manutenção da carga viral suprimida até 48 semanas após a troca para TD	
Sim	84 (96,5)
Não	2 (2,2)
Sem exame de carga viral no período	1(1,1)
Manutenção da supressão viral entre as semanas 48-96 após troca para TD	
Sim	53 (60,9)
Não	2 (2,3)
Sem exame de carga viral no período	32 (36,8)
Falha virológica até a semana 96 após troca para TD	
Sim	2 (2,3)
Não	85 (97,7)

TARV; TD: Terapia Dupla; IIN: Inibidor da Integrase; ITRN: Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo; IP: Inibidor da Protease

^aOs valores variam de acordo com o total de motivos de troca (n=120); ^bOs valores variam de acordo com o total de medicamentos retirados (n=95).; TD: Terapia dupla; DP: Desvio padrão; ABC: Abacavir;

ATV: Atazanavir; DTG: Dolutegravir; DRV: Darunavir; 3TC: Lamivudina; EFZ: Efavirenz; LPV: Lopinavir; NVP: Nevirapina; TDF: Tenofovir; ZDV: Zidovudina; r: Ritonavir. Fonte: Elaborado pelos autores.

3.2 Efetividade

A maioria dos indivíduos mantiveram a supressão viral em até 48 semanas após a troca (n=84, 96,5%) (Tabela 1). A mediana dos valores de CV permaneceu abaixo de 50 cópias/ml em até 48 e/ou em até 96 semanas, embora a média inicial da CV tenha subido de 0,00 cópias/ml no início de seguimento para 1,23 cópias/ml (DP=8,04) em até 48 semanas e 41,56 cópias/ml (DP=285,31) em até 96 semanas; sendo que este aumento não foi clinicamente ou estatisticamente relevante (p=0,180).

Dois indivíduos (2,3%) não alcançaram supressão de CV nesse período, com valores de 51 e 55 cópias/ml de vírus. O indivíduo que apresentou 51 cópias em até 48 semanas, estava indetectável até a semana 96, sendo considerado um *blip* (carga viral entre 51 e 199 cópias após uma carga viral indetectável). Apenas 55 (63,2%) indivíduos apresentavam resultados de exame de carga viral em até 96 semanas após a troca. Dentre aqueles indivíduos que apresentaram exames de carga viral, 53 (96,4%) indivíduos mantiveram supressão de CV. Dois continuaram sem alcançar a supressão da carga viral. Dentre esses dois indivíduos, um foi o que apresentou 55 cópias de CV em até 48 semanas, passando para 174 cópias em 96 semanas. A falha foi identificada no primeiro exame de CV realizado após a troca, cerca de 12 semanas após a simplificação. Esse indivíduo era do sexo feminino, estava, no momento da troca para terapia dupla, com 8,7 anos de uso de TARV e tinha 69 anos de idade, em uso de EFZ, ABC e 3TC e trocou para DRV/r (600/100mg) e 3TC. Apesar de estar indetectável no momento da troca, já havia apresentado anteriormente cargas virais detectadas baixas entre 55 e 153 cópias. O prescritor associou DTG ao esquema, retornando para terapia tripla (DRV/r/DTG/3TC) com indetecção da carga viral. O outro indivíduo que não alcançou supressão viral, em 96 semanas (CV =2112 cópias), apresentava carga viral indetectável em 48 semanas, era do sexo masculino, tinha 16,5 anos de uso de TARV no momento da troca para terapia dupla, fazia uso de EFZ, TDF e 3TC e trocou para DTG e 3TC. Após a falha, que ocorreu 78 semanas após a troca para terapia dupla, foi acrescentado novamente o TDF ao esquema, levando a indetecção da carga viral.

3.3 Comprometimento renal

A troca para terapia dupla motivada pelo comprometimento da função renal ocorreu em 48 indivíduos, dos quais 41 (85,42%) realizaram exames de creatinina sérica em até 48 semanas e 22 (45,8%) em até 48-96 semanas. Não houve alteração significativa da TFG comparando os níveis basais com aqueles até 48 semanas após a troca (Tabela 2). Também não foi observada alteração estatisticamente significativa (p=0,812) quando comparado os níveis basais com os níveis de até 48-96 semanas após a troca.

Dentre os 48 indivíduos que trocaram para terapia dupla devido ao comprometimento da função renal, 27 indivíduos realizaram exames de fósforo em até 48 semanas e nove indivíduos em 48-96 semanas. Não houve alteração significativa dos níveis de fósforo sérico comparando o valor basal com o valor 48 semanas pós troca ($2,92 \pm 0,78$ mg/dl vs. $3,11 \pm 0,77$ mg/dl; p=0,279). Comparando o valor basal com o valor mensurado em até 48-96 semanas pós troca, houve aumento, com significância estatística ($2,70 \pm 0,76$ mg/dl vs. $3,14 \pm 0,47$; p=0,026) (Tabela 2).

Tabela 2 – Variações médias nos valores da taxa de filtração glomerular e fósforo sérico em indivíduos em terapia dupla nos tempos basal, de 48 e 96 semanas, Belo Horizonte-MG (n=87).

Taxa de Filtração Glomerular				
Basal	Até 48 semanas	48-96 semanas	N	Valor p
64,52 (19,95)	63,99 (19,50)	-	41	0,812
68,93 (19,54)	-	63,56 (23,28)	22	0,338
-	66,96 (20,18)	63,56 (23,28)	22	0,421

Fósforo sérico				
Basal	Até 48 semanas	48-96 semanas	N	Valor p
2,92 (0,78)	3,11 (0,77)	-	27	0,279
2,70 (0,76)	-	3,14 (0,47)	9	0,026
-	3,08 (1,05)	3,14 (0,50)	8	0,816

*Foi utilizado Teste T pareado para variáveis que apresentaram normalidade em sua distribuição. Fonte: Autores.

4. Discussão

Nesse estudo observacional conduzido em um serviço de assistência especializada ao tratamento de PVHIV em Belo Horizonte, a maior parte dos indivíduos manteve supressão viral em até 48 e/ou em até 96 semanas. O medicamento mais descontinuado foi o tenofovir disoproxil fumarato e o esquema de terapia dupla mais prescrito foi o de dolutegravir associado a lamivudina.

Ao analisarmos as características sociodemográficas das PVHIV que fizeram troca da terapia tripla para a terapia dupla neste estudo, encontramos semelhança com relação à faixa etária com resultados de outros estudos (Pardo et al., 2021; Hidalgo-Tenorio et al., 2019; Pulido et al., 2017), com indivíduos apresentando uma média de idade superior a 40 anos e experimentados no uso de TARV, com maior tempo de uso da TARV e, conseqüentemente, expostos por mais tempo também ao HIV (Hidalgo-Tenorio et al., 2019). A média de idade no início de uso da terapia dupla, aponta a tendência de uso dessa estratégia para manejar ocorrência de comorbidades, eventos adversos, principalmente de longo prazo e conseqüências de maior tempo de exposição a medicamentos. Isso demonstra que a terapia dupla é uma alternativa importante para PVHIV que estão envelhecendo e com possibilidade de maior ocorrência de comorbidades e uso concomitante de outros medicamentos além da TARV, embora nenhum dos referidos estudos tenha reportado o perfil de comorbidades e de uso concomitante de medicamentos da população avaliada.

Embora a regulamentação do uso terapia dupla tenha ocorrido em dezembro de 2019 (Brasil, 2019), alguns indivíduos fizeram a troca antes desta data e, com autorização da câmara técnica, comissão de avaliação das trocas de esquemas antiretrovirais, fizeram uso de esquema não previstos como, por exemplo, a associação entre atazanavir/ritonavir + lamivudina.

No que se refere à efetividade da terapia dupla, nossos resultados estão de acordo com estudos prévios que avaliaram tanto a efetividade comparativa de esquemas de terapia tripla vs dupla ou estudos que avaliaram a troca de terapia tripla para dupla. O estudo de Borghetti et al. (2018) reportou manutenção da carga viral indetectável de 98,2% em 48 semanas e de 95,1% em 96 semanas após a troca. A manutenção de CV indetectável encontrada no nosso estudo vem demonstrar que, na população avaliada, a terapia dupla pode ser uma estratégia efetiva para o tratamento antirretroviral, corroborando com os estudos realizados em outros países. Os dois únicos indivíduos que detectaram CV em até 96 semanas faziam uso de TARV por longo período embora apresentassem CV indetectável antes da troca para terapia dupla. Assim, é possível que esses indivíduos apresentassem mutações de resistência arquivadas ao longo dos anos. Um estudo mostrou que o desenvolvimento de resistência é mais comum aos antirretrovirais lamivudina, emtricitabina e não análogos de nucleosídeos (Wensing et al., 2017).

O comprometimento da função renal foi o principal motivo de troca para terapia dupla encontrado no nosso estudo. O tenofovir disoproxil fumarato é um fármaco conhecidamente nefrotóxico (Barrios, 2004), e foi o fármaco mais descontinuado.

O tenofovir alafenamida, menos associado a toxicidade da função renal, não está disponível no sistema público de saúde brasileiro para o tratamento da infecção pelo HIV (Brasil 2018a). Em estudos como o de Hidalgo-Tenorio et al. (2019) e Baldin et al. (2019), o principal motivo de troca para terapia dupla foi a simplificação do esquema terapêutico. O que pode sugerir que a desintensificação oportuna seja uma tendência no sentido de evitar toxicidade pelo uso prolongado de antirretrovirais.

Apesar do declínio da função renal ter sido o motivo de troca para terapia dupla para a maior parte dos indivíduos, as alterações nos valores de creatinina sérica e da TFG não apresentaram melhora significativa em nosso estudo em até 48 ou 96 semanas após a troca para terapia dupla. No estudo de Jose et al. (2014), uma coorte com 834 pacientes, 27,1% daqueles com TFG reduzida prévia e 51,2% daqueles sem redução prévia não apresentaram uma recuperação na TFG e concluíram que quanto maior o tempo de exposição ao TDF, mais difícil para reverter os danos causados na função renal. Alguns estudos conseguiram correlacionar o declínio da função renal com o uso do TDF e não observaram reversão total da perda de função renal após a troca para terapia dupla (Huang et al., 2017). No estudo de Jose et al. (2014), 38% dos indivíduos acompanhados não revertem os danos na função renal após a retirada do tenofovir e foi utilizado também a creatinina como base de cálculo para o CKDEPI.

Um dos parâmetros acompanhados para avaliar a ocorrência de tubulopatia pelo uso do TDF é a ocorrência de hipofosfatemia, que é definida por um valor de fósforo menor que 2,7 mg/dl. São considerados valores normais quando variam de 2,7 a 4,5 mg/dl (Shajahan et al., 2015). Os valores de fósforo encontrados no nosso estudo são mais próximos do valor inferior considerado normal. Isso demonstra que os indivíduos estavam com os níveis de fósforo bem próximo ao limite inferior de normalidade antes de trocar para terapia dupla.

Este estudo possui algumas limitações. Houve um elevado percentual de indivíduos sem registro de exames de carga viral no período entre 48 e 96 semanas. Além disso, poucos indivíduos realizaram acompanhamento do exame de fósforo para avaliação da função renal. Os demais motivos de troca não puderam ser avaliados, pois não havia registro suficiente nos prontuários clínicos, além de não haver uma regra única para avaliar cada parâmetro. Os pontos fortes do estudo foram a originalidade para o contexto brasileiro, uma vez que não temos conhecimento de outros estudos nacionais em mundo real que avaliam a supressão viral em PVHIV que fizeram troca para terapia dupla. Ressalta-se a avaliação dos dados de vida real, mostrando o impacto da terapia dupla em condições não controladas, pelo período de dois anos.

5. Conclusão

A maioria das pessoas vivendo com HIV em terapia dupla, avaliada neste estudo, manteve supressão viral em até 48 ou até 96 semanas. Entre os indivíduos que trocaram para terapia dupla devido a comprometimento da função renal não foi observada melhora da taxa de filtração glomerular em até 48 semanas, mas houve aumento da excreção de fósforo. Não houve reversão da toxicidade renal em até 96 semanas de acompanhamento. Apesar da necessidade de estudos com maior número de pessoas e por maior tempo de acompanhamento, esses achados sugerem que a terapia dupla pode ser uma estratégia efetiva no controle da viremia do HIV.

Declaração de Financiamento

Esta pesquisa foi apoiada pelo National Health and Medical Research Council (NHMRC) Center of Research in Medicines Intelligence (ID: 1196900). JMC recebeu bolsa de doutorado da Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), código financeiro 001. SFS recebeu bolsa de doutorado da Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), código financeiro 001.

Agradecimentos

Agradecemos aos membros da equipe do serviço de saúde, aos membros do Projeto Ecoart por sua colaboração e aos pacientes cujos dados usamos neste estudo.

Referências

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2017). Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet. HIV*, 4(8), e349–e356. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30066-8)
- Baldin, G., Ciccullo, A., Borghetti, A., & Di Giambenedetto, S. (2019). Virological efficacy of dual therapy with lamivudine and dolutegravir in HIV-1-infected virologically suppressed patients: long-term data from clinical practice. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(5), 1461–1463. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz009>
- Barrios, A., García-Benayas, T., González-Lahoz, J., & Soriano, V. (2004). Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*, 18(6), 960–963. <https://doi.org/10.1097/00002030-200404090-00019>
- Brasil. (2018). Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
- Brasil. (2019). Ministério da Saúde. Ofício circular nº 48/2019/CGAHV/. DCCI/SVS/MS. 18 de dezembro de 2019. https://siclom.aids.gov.br/informativo/Informe%20n%C2%BA%2001_20%20-%20Of%C3%ADcio%20circular%2048_19%20-%20Dupla%20terapia.pdf
- Brasil. (2021). Ministério da Saúde. Nota Informativa 28/2021/CGAHV/. DCCI/SVS/MS. 16 de dezembro de 2021. http://www.aids.gov.br/system/tdf/legislacao/2021/-notas_informativas/nota_informativa_no_28-2021-cgahv-dcci-svs-ms_1.pdf?file=1&type=node&id=68335&force=1
- Brenner, B. G., & Wainberg, M. A. (2017). Clinical benefit of dolutegravir in HIV-1 management related to the high genetic barrier to drug resistance. *Virus research*, 239, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.07.006>
- Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., Antinori, A., Ortiz, R., Clarke, A. E., Hung, C. C., Rockstroh, J. K., Girard, P. M., Sievers, J., Man, C., Currie, A., Underwood, M., Tenorio, A. R., Pappa, K., Wynne, B., Fettiplace, A., Gartland, M., Aboud, M., Smith, K., ... GEMINI Study Team (2019). Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet (London, England)*, 393(10167), 143–155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0)
- Cohen, S. D., Kopp, J. B., & Kimmel, P. L. (2017). Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *The New England journal of medicine*, 377(24), 2363–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1508467>
- Erlanson, K. M., & Karris, M. Y. (2019). HIV and Aging: Reconsidering the Approach to Management of Comorbidities. *Infectious disease clinics of North America*, 33(3), 769–786. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.04.005>
- European Aids Clinical Society. (2016). *Guidelines*. (Version 8.1). http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf
- Gagliardini, R., Ciccullo, A., Borghetti, A., Maggiolo, F., Bartolozzi, D., Borghi, V., Pecorari, M., Di Biagio, A., Callegaro, A. P., Bruzzone, B., Saladini, F., Paolucci, S., Maserati, R., Zazzi, M., Di Giambenedetto, S., De Luca, A., & ARCA Study Group (2018). Impact of the M184V Resistance Mutation on Virological Efficacy and Durability of Lamivudine-Based Dual Antiretroviral Regimens as Maintenance Therapy in Individuals With Suppressed HIV-1 RNA: A Cohort Study. *Open forum infectious diseases*, 5(6), ofy113. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy113>
- Gimeno-Gracia, M., Crusells-Canales, M. J., Javier Armesto-Gómez, F., & Rabanaque-Hernández, M. J. (2015). Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV clinical trials*, 16(3), 117–124. <https://doi.org/10.1179/1528433614Z.0000000012>
- Hernández-Ramírez, R. U., Shiels, M. S., Dubrow, R., & Engels, E. A. (2017). Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *The lancet. HIV*, 4(11), e495–e504. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30125-X)
- Hidalgo-Tenorio, C., Cortés, L. L., Gutiérrez, A., Santos, J., Omar, M., Gálvez, C., Sequera, S., Jesús, S. E., Téllez, F., Fernández, E., García, C., & Pasquau, J. (2019). DOLAMA study: Effectiveness, safety and pharmaco-economic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients. *Medicine*, 98(32), e16813. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016813>
- Hsue, P. Y., Deeks, S. G., & Hunt, P. W. (2012). Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *The Journal of infectious diseases*, 205 Suppl 3(Suppl 3), S375–S382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis200>
- Huang, Y. S., Chan, C. K., Tsai, M. S., Lee, K. Y., Lin, S. W., Chang, S. Y., Hung, C. C., & Chang, S. C. (2017). Kidney dysfunction associated with tenofovir exposure in human immunodeficiency virus-1-infected Taiwanese patients. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 50(5), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.019>
- Jose, S., Hamzah, L., Campbell, L. J., Hill, T., Fisher, M., Leen, C., Gilson, R., Walsh, J., Nelson, M., Hay, P., Johnson, M., Chadwick, D., Nitsch, D., Jones, R., Sabin, C. A., Post, F. A., & UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee (2014). Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *The Journal of infectious diseases*, 210(3), 363–373. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu107>
- Llibre, J. M., Hung, C. C., Brinson, C., Castelli, F., Girard, P. M., Kahl, L. P., Blair, E. A., Angelis, K., Wynne, B., Vandermeulen, K., Underwood, M., Smith, K., Gartland, M., & Aboud, M. (2018). Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir- rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet (London, England)*, 391(10123), 839–849. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7)

- Lopes, S., O'Day, K., Meyer, K., Van Stiphout, J., Puneekar, Y., Radford, M., & Haas, J. S. (2020). Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 29(3), 270–278. <https://doi.org/10.1002/pds.4928>
- Mocroft, A., Lundgren, J., Ross, M., Law, M., Reiss, P., Kirk, O., Smith, C., Wentworth, D., Heuhaus, J., Fux, C., Moranne, O., Morlat, P., Johnson, M., Ryom, L., & Data on Adverse Events (D:A:D) study group, the Royal Free Hospital Clinic Cohort and the INSIGHT study group (2014). A clinically useful risk-score for chronic kidney disease in HIV infection. *Journal of the International AIDS Society*, 17(4 Suppl 3), 19514. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19514>
- Nacheга, J. B., Hsu, A. J., Uthman, O. A., Spinewine, A., & Pham, P. A. (2012). Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS (London, England)*, 26 Suppl 1, S39–S53. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835584ea>
- Arancón Pardo, A., Moreno Palomino, M., Jiménez-Nácher, I., Moreno, F., González Fernández, M. Á., González-García, J., & Herrero Ambrosio, A. (2021). Real-World Experience with Two-Drug Regimens in HIV-1-Infected Patients Beyond the Indication of Clinical Trials: 48 Weeks' Results. *AIDS research and human retroviruses*, 37(10), 761–767. <https://doi.org/10.1089/AID.2021.0041>
- Pérez-Valero, I., Pasquau, J., Rubio, R., Rivero, A., Santos, J., Sanz, J., Mariño, A., Crespo, M., Hernández-Quero, J., Iribarren, J. A., Gutiérrez, F., Terrón, A., Esteban, H., Pérez-Molina, J. A., & GESIDA 7011 Study Group members (2018). Neurocognitive safety after 96 weeks on dual therapy with atazanavir/ritonavir plus lamivudine: results of the neurocognitive substudy of the SALT randomized clinical trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(9), 2444–2451. <https://doi.org/10.1093/jac/dky212>
- Pulido, F., Ribera, E., Lagarde, M., Pérez-Valero, I., Palacios, R., Iribarren, J. A., Payeras, A., Domingo, P., Sanz, J., Cervero, M., Curran, A., Rodríguez-Gómez, F. J., Téllez, M. J., Ryan, P., Barrufet, P., Knobel, H., Rivero, A., Alejos, B., Yllescas, M., Arribas, J. R., ... DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group (2017). Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(12), 2112–2118. <https://doi.org/10.1093/cid/cix734>
- Romanelli, R. M. C., Pinto, J. A., Melo, L. J., Vasconcelos, M. A., & Pereira, R. M. (2006). Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV- infected children. *Jornal de Pediatria*, 82, 206-205. <https://doi.org/10.2223/JPED.1505>
- Sanmarti, M., Ibáñez, L., Huertas, S., Badenes, D., Dalmau, D., Slevin, M., Krupinski, J., Popa-Wagner, A., & Jaen, A. (2014). HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of molecular psychiatry*, 2(1), 2. <https://doi.org/10.1186/2049-9256-2-2>
- Wensing, A. M., Calvez, V., Günthard, H. F., Johnson, V. A., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R. W., & Richman, D. D. (2016). 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Topics in antiviral medicine*, 24(4), 132–133.