

Simplificação terapêutica com lamivudina e dolutegravir em pacientes vivendo com HIV no Ceará (Estudo LAMDO)

Therapeutic simplification with lamivudine and dolutegravir in patients living with HIV in Ceará (LAMDO study)

Simplificación terapéutica con lamivudina y dolutegravir en pacientes que viven con VIH en Ceará (LAMDO estudio)

Recebido: 28/06/2022 | Revisado: 12/07/2022 | Aceito: 13/07/2022 | Publicado: 20/07/2022

Melina Maria Loiola Melo Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6785-1975>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
E-mail: melina.melo@gmail.com

Erico Antônio Gomes de Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6967-798X>
Hospital São José, Brasil
E-mail: ericoarruda48@gmail.com

Amanda Pinheiro Ibiapina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8656-4717>
Universidade de Fortaleza, Brasil
E-mail: amandaibiapina99@gmail.com

Lara Farias Lustosa da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2170-4563>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
E-mail: lara.lustosa@hotmail.com

Ana Luiza Maria Viana de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9790-3083>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
E-mail: ana.lmva@gmail.com

Melissa Soares Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-1485>
Centro Universitário Unichristus, Brasil
Hospital São José, Brasil
E-mail: melmedeiros@hotmail.com

Resumo

O Ministério da Saúde aprovou a dupla terapia (lamivudina associado a um segundo antirretroviral) como opção terapêutica na contra-indicação ao uso de outros Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos - ITRN disponíveis (tenofovir, abacavir e zidovudina) por toxicidade, desde que os pacientes estejam com supressão virológica. Esse trabalho tem o objetivo de avaliar a eficácia na simplificação terapêutica com lamivudina/dolutegravir (3TC/DTG) em pacientes com HIV em terapia antirretroviral (TARV). Estudo retrospectivo da experiência em vida real na prática clínica de esquema simplificado com 3TC/DTG em hospital de referência em doenças infecciosas. Foram avaliados 76 pacientes em uso de 3TC/DTG, com idade média de 56,4 anos, sendo 50 (65,8%) do sexo masculino, média de uso do esquema simplificado de 12 meses, CD4 médio = 669,5 cels/mm³ e CD8 médio = 941,5 cels/mm³. Avaliação de carga viral após simplificação em 67 pacientes, estando 63 (94,0%) com supressão virológica mantida (<40 cópias) e 4 (6,0%) com carga viral detectada. Dentre esses os pacientes sem supressão virológica completa, dois apresentavam relato de boa adesão e os outros dois com descrição de baixa adesão no prontuário. O estudo atual confirma a eficácia na supressão virológica em simplificação terapêutica na vida real com 3TC/DTG. Sendo a simplificação terapêutica com esse esquema uma estratégia segura como opção para pacientes com toxicidade ou intolerância a esquemas contendo ITRNs. Estudos a longo prazo são necessários para confirmar a manutenção de eficácia por maiores períodos de tempo.

Palavras-chave: Antirretrovirais; Simplificação; Vírus da imunodeficiência humana; Carga viral; Dolutegravir.

Abstract

The Ministry of Health approved dual therapy (lamivudine associated with a second antiretroviral) as a therapeutic option in the contraindication to the use of other available Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors - NRTIs (tenofovir, abacavir and zidovudine) due to toxicity, if patients are virological suppression. This study aims to evaluate

the effectiveness of therapeutic simplification with lamivudine/dolutegravir (3TC/DTG) in HIV patients on antiretroviral therapy (ART). Retrospective study of the real-life experience in the clinical practice of a simplified scheme with 3TC/DTG in a referral hospital for infectious diseases. We evaluated 76 patients using 3TC/DTG, with a mean age of 56.4 years, 50 (65.8%) of whom were male, mean use of the simplified regimen of 12 months, mean CD4 count = 669.5 cells/mm³ and average CD8 = 941.5 cells/mm³. Evaluation of viral load after simplification in 67 patients, 63 (94.0%) with maintained virological suppression (<40 copies) and 4 (6.0%) with detected viral load. Among these patients without complete virological suppression, two reported good adherence and the other two described poor adherence in the medical records. The current study confirms the effectiveness of virological suppression in real-life therapeutic simplification with 3TC/DTG. Therapeutic simplification with this regimen is a safe strategy as an option for patients with toxicity or intolerance to regimens containing NRTIs. Long-term studies are needed to confirm the maintenance of efficacy for longer periods of time.

Keywords: Antiretrovirals; Simplification; Human immunodeficiency virus; Viral load; Dolutegravir.

Resumen

El Ministerio de Salud aprobó la terapia dual (lamivudina asociada a un segundo antirretroviral) como opción terapéutica en la contraindicación del uso de otros Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos - NRTIs (tenofovir, abacavir y zidovudina) disponibles por toxicidad, siempre que los pacientes estén supresión virológica. Este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad de la simplificación terapéutica con lamivudina/dolutegravir (3TC/DTG) en pacientes con VIH en terapia antirretroviral (TAR). Estudio retrospectivo de la experiencia real en la práctica clínica de un esquema simplificado con 3TC/DTG en un hospital de referencia de enfermedades infecciosas. Se evaluaron 76 pacientes utilizando 3TC/DTG, con una edad media de 56,4 años, de los cuales 50 (65,8%) eran del sexo masculino, uso medio del régimen simplificado de 12 meses, recuento medio de CD4 = 669,5 células/mm³ y promedio de CD8 = 941,5 células/mm³. Evaluación de carga viral tras simplificación en 67 pacientes, 63 (94,0%) con supresión virológica mantenida (<40 copias) y 4 (6,0%) con carga viral detectada. Entre estos pacientes sin supresión virológica completa, dos reportaron buena adherencia y los otros dos describieron mala adherencia en la historia clínica. El estudio actual confirma la eficacia de la supresión virológica en la simplificación terapéutica de la vida real con 3TC/DTG. La simplificación terapéutica con este régimen es una estrategia segura como opción para pacientes con toxicidad o intolerancia a esquemas que contienen NRTI. Se necesitan estudios a largo plazo para confirmar el mantenimiento de la eficacia durante períodos de tiempo más prolongados.

Palabras clave: Antirretrovirales; Simplificación; Virus de la Inmunodeficiencia Humana; Carga viral; Dolutegravir.

1. Introdução

A Terapia Antirretroviral (TARV) é recomendada para todas as pessoas infectadas pelo HIV. O objetivo principal da TARV é impedir a progressão da doença e restaurar a imunidade do paciente, aumentando o tempo e a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV (PVH). Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente os antirretrovirais (ARV) para todas as pessoas vivendo com HIV (BRASIL, 2008). Desde então, a TARV vem evoluindo com o surgimento de medicações com menor toxicidade, menos efeitos adversos e maior tolerabilidade pelos PVH.

Estima-se que existam cerca de 75,7 milhões de pessoas infectadas pelo HIV desde o início da epidemia até o fim de 2019 (Unaid, 2020). No Brasil, de 2007 até junho de 2020, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 342.459 casos de infecção pelo HIV. Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de AIDS no Brasil, decréscimo de 18,7% (Brasil, 2020). Entretanto, mesmo com decréscimo, os números ainda são alarmantes, principalmente por ser tratar de uma doença ainda sem cura definitiva.

Diante da facilidade mutagênica do vírus HIV, é importante que a TARV seja prescrita em combinações de medicamentos de classes diferentes para manter uma boa barreira genética frente as etapas do ciclo de replicação. Por essa razão, a TARV constitui um tratamento com riscos de efeitos colaterais e interações medicamentosas. A TARV abrange combinações já conhecidas, como dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos e uma terceira droga que pode ser inibidor de integrase, inibidor de protease ou inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos, bem como outras combinações alternativas implementadas com o objetivo de promover melhor qualidade de vida e mantendo eficácia (BRASIL, 2018).

Com a evolução da TARV o esquema preferencial a partir de 2017, passou a ser composto por Tenofovir (TDF), coformulado com Lamivudina (3TC) associado a Dolutegravir (DTG). Esse esquema contribuiu com maior adesão, menos

efeitos colaterais e maior tolerabilidade ao esquema terapêutico de primeira linha (BRASIL, 2020).

A terapia tripla tem sido o padrão de tratamento do HIV por 20 anos. Todavia, após o surgimento dos inibidores de integrase (classe correspondente ao DTG e Raltegravir – RAL), um velho paradigma foi quebrado, no qual a terapia com apenas duas drogas passou a ser considerada alternativa terapêutica eficaz (Soriano et al., 2017). A partir de estudos multicêntricos pôde-se demonstrar a eficácia não inferior do DTG/3TC em relação às diferentes terapias triplas utilizadas. Nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2, a supressão virológica com terapia dupla DTG/3TC não era inferior à terapia tripla DTG + TDF/FTC (FTC – Emtricitabina) como tratamento de primeira linha, na semana 96. Os resultados durante 96 semanas demonstram durabilidade a longo prazo com ausência de resistência emergente ao tratamento, além da não inferioridade sustentada do DTG/3TC em comparação com a terapia tripla padrão (DTG + TDF/FTC), (86% vs 89,5%). Em conclusão, os resultados da semana 96 dos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2 forneceram suporte adicional para o uso desta terapia dupla como uma opção de tratamento para pessoas com infecção pelo HIV-1 e virgens de tratamento (Cahn et al., 2017).

No estudo TANGO, também se demonstrou com sucesso a não inferioridade da terapia dupla, sem falha virológica confirmada ou emergência de resistência no grupo DTG/3TC (eficácia 93,2% supressão viral), tornando este o primeiro estudo controlado randomizado em uma população de pacientes previamente experimentados e com supressão virológica mantida (Boffito et al., 2019). O estudo DOLAM, análise retrospectiva de pelo menos seis meses de terapia, avaliou pacientes com supressão virológica e sem histórico de falha virológica ou presença de mutações genotípicas que poderiam comprometer a eficácia de qualquer medicamento em estudo, obtendo resultados de eficácia semelhantes. A diferença na proporção de participantes com valores de RNA do HIV de pelo menos 50 cópias por mL em 48 semanas entre o grupo de terapia dupla (três [2%] de 131) e o grupo de terapia tripla (dois [1%] de 134) foi de 0,8 pontos percentuais (IC 95% -3,3 a 5,2), mostrando não inferioridade da terapia dupla DTG/3TC em comparação com terapia tripla. (Hidalgo-Tenorio et al., 2019).

Em geral os ensaios clínicos evidenciaram que a terapia dupla é eficaz mesmo em pacientes com altas cargas virais (100.000 a 500.000 cópias/mL) e baixa contagem de CD4 (<200 células/mm³) e que há segurança em relação a resistência viral, devido a alta barreira genética do DTG (Zamora et al., 2019). Os regimes baseados em DTG são recomendados como a melhor opção para iniciar ou como alternativa a TARV devido a sua potência e barreira genética que proporcionam rápida supressão viral, baixo potencial para interações medicamentosas, baixo risco de desenvolvimento de resistência medicamentosa, melhor tolerabilidade, menor número de comprimidos e disponibilidade como formulações em dose fixa (Cento et al., 2020).

Dos indivíduos sob tratamento com ARV, estima-se que 20% trocarão as medicações devido à falha virológica (Oliveira et al., 2018). Reações adversas, falha terapêutica, interações com outros medicamentos, simplificação do tratamento, redução do custo, gravidez, ocorrência de coinfeções são exemplos de outros motivos que levam às modificações da TARV (Cesar et al., 2010; Kumarasamy et al., 2011). Qualquer troca de medicamento está sujeita a riscos que podem comprometer a segurança e eficácia do tratamento, podendo estar associada à toxicidade por outras medicações introduzidas concomitantemente. Além disso, em pacientes com histórico prévio de falhas, a memória de resistência, mesmo que não seja aparente no teste de genotipagem (mutação arquivada), pode comprometer a eficácia do novo esquema, resultando em maior probabilidade de falha (Brites et al., 2016).

Nesse contexto, algumas questões devem ser levadas em consideração antes da troca, sendo, a principal delas, a manutenção da supressão virológica, que é o objetivo principal da TARV. Uma vez efetuada a troca, deve-se monitorar precocemente a carga viral, de maneira a modificar o esquema rapidamente, caso ocorra falha. Também é preciso obter o histórico de tratamentos prévios, a documentação de resistência prévia ou provável e a probabilidade de adesão ao novo tratamento (Hastain et al., 2020).

A associação entre 3TC e DTG se mostrou muito benéfica por possuir menor risco de interações medicamentosas e complicações metabólicas, bem como por se mostrar mais econômica para o país. Caracterizada pela rápida cinética de controle

da carga viral, essa TARV simplificada leva a obtenção de supressão viral completa em um período relativamente curto, prevenindo efetivamente a transmissão viral e reduzindo o risco de desenvolvimento de resistência (Cento et al., 2020).

Dessa forma, essa associação foi incluída nas diretrizes clínicas internacionais para o tratamento do HIV-1 e agora está aprovada para tratamento de pessoas vivendo com HIV (PVH) estável nos EUA e Europa (Cahn et al., 2017; Joly et al., 2018). No Brasil, em dezembro de 2019, o Ministério da Saúde liberou uma nota técnica sobre a terapia dupla (3TC associado a um segundo ARV) como opção na contra-indicação ao uso de todos os INTR (Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa) disponíveis. Em virtude da crescente necessidade da troca da TARV por toxicidade terapêutica e manutenção efetiva da supressão virológica do tratamento, essa simplificação terapêutica tem sido progressivamente adotada como estratégia. Os regimes duplos economizariam custos, reduziriam as toxicidades em longo prazo e facilitariam a adesão aos medicamentos (Soriano et al., 2017).

No momento, os dois melhores cenários para considerar a terapia antirretroviral dupla são como tratamento de primeira linha em pessoas com alta contagem de CD4 e baixa carga viral, e como simplificação da terapia em pacientes com regimes triplos anteriores bem-sucedidos por mais de 6 meses, tentando minimizar custos e toxicidade associados à exposição a medicamentos. Embora, pela impossibilidade de genotipagem prévia em pacientes virgens e recém-diagnosticados no Brasil, a terapia dupla apenas é recomendada em terapias de simplificação pós-supressão virológica eficaz (Soriano et al., 2017). Além disso, um tempo mais curto de supressão viral antes da troca pode aumentar o risco de falha virológica, como é bem demonstrado na literatura, sendo importante, então, aguardar um período de supressão consideravelmente eficaz (Cento et al., 2020).

Após a primeira administração, o DTG/3TC é caracterizado pela rápida cinética da supressão da CV (carga viral), que inclui uma acentuada redução inicial seguida por uma redução mais lenta subsequente, mas progressiva, que eventualmente leva à obtenção de supressão viral completa em um período relativamente curto (mediana de 29 a 57 dias, dependendo da CV na linha de base). Esse decaimento rápido, mesmo em indivíduos com alta CV pré-tratamento, é importante para prevenir efetivamente a transmissão viral, bem como reduzir o risco de desenvolvimento de resistência a medicamentos devido à supressão viral incompleta (Cento et al., 2020).

Nas próximas décadas, as comorbidades relacionadas à idade se tornarão cada vez mais relevantes no manejo de indivíduos infectados pelo HIV, principalmente devido ao aumento da carga de doenças cardiovasculares, diabetes, doenças renais crônicas e polifarmácia. Além da maior expectativa de vida da população infectada, levando ao aumento dos custos projetados de assistência médica, estimulando a necessidade de novos paradigmas de tratamento (Borghetti et al., 2019).

Por ser relativamente nova, há poucos estudos que comprovam a eficácia de terapia dupla em cenários de prática clínica em vida real. Os estudos em pacientes virgens (GEMINI 1 e 2) e em pacientes em simplificação pós-supressão (TANGO) apresentaram excelentes resultados de supressão virológica em longo prazo. Mas, ainda há escassez de resultados em estudos de vida real (BRASIL, 2020). Dessa forma, tais estudos mostraram bons resultados sobre a terapia dupla com Lamivudina e Dolutegravir, reafirmando que se trata de uma terapia com boa segurança, eficácia e tolerabilidade, a qual deve ser uma alternativa muito relevante para o controle do HIV/Aids. Existem outros pacientes nessa condição, ainda sob investigação, e dados de resposta da prática clínica parecem ser o próximo passo para entender e apoiar melhor essa estratégia no Brasil.

Portanto, o objetivo geral desse trabalho consiste em avaliar a eficácia da simplificação terapêutica com DTG/3TC de pacientes vivendo com HIV estáveis e em ambientes clínicos, após a troca da terapia tripla para dupla, por meio de pesquisa clínica e geração de evidências de dados no mundo real. E, como objetivos específicos: 1) Caracterizar os pacientes quanto à idade, ao sexo e à adesão ao tratamento; 2) Descrever os principais medicamentos antirretrovirais prescritos previamente para essa população e 3) Avaliar o perfil imunoviroológico dos pacientes submetidos à simplificação da TARV.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo, realizado de fevereiro a dezembro de 2020, no Hospital São José de

Doenças Infecciosas (HSJ). Os estudos transversais são tipos de estudo observacional, em que o pesquisador está investigando uma relação natural entre a exposição e o resultado obtido (Setia et al., 2016). O pesquisador não faz intervenção ativa, e a exposição já ocorreu naturalmente. Estudos retrospectivos, o desfecho de interesse já ocorreu em cada indivíduo, e os dados são coletados de documento fonte ou por entrevista com participantes. Não há acompanhamento dos participantes ao longo do tempo (Ranganathan et al, 2018). Portanto, o presente estudo obedece a essas definições.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, sem distinção de sexo, e com TARV simplificada, considerados como retirado o ITRN do esquema devido à sua toxicidade terapêutica ou visando melhor adesão medicamentosa. Os critérios de exclusão da pesquisa foram pacientes gestantes e que não aceitassem participar da pesquisa. O tamanho da amostra foi por conveniência de pacientes com terapia simplificada 3TC/DTG cadastrados na farmácia do HSJ pelo SICLOM.

A identificação dos pacientes em tratamento simplificado foi captada através da farmácia, que solicitou ao ministério da saúde a lista de pacientes cadastrados em uso de DTG. Ao avaliar a lista de todos os pacientes foi possível captar 76 pacientes em uso de dupla terapia 3TC/DTG. Os dados analisados foram retirados tanto por prontuário físico, como foram coletadas informações contidas no site SISCEL (<https://laudo.aids.gov.br>), que contém o histórico de acompanhamento laboratorial de pacientes do SUS diagnosticados com HIV/Aids, com CD4, CD8, carga viral e informações sobre a simplificação terapêutica e retirada de medicamentos. Entre os pacientes avaliados foi considerado como critério de falha, o paciente com carga viral superior a 40 cópias/mL.

O estudo foi aceito pelo CEP (Comitê de Ética) do Centro Universitário Christus (CEP: 31342020400005049).

Os dados foram submetidos a processo de digitação, utilizando-se planilhas do aplicativo Microsoft Excel, sendo posteriormente exportados e analisados no software estatístico R, versão 4.0.3.

A amostra de pacientes foi caracterizada por esquema de tratamento e de acordo com sexo, idade, tempo de uso, CD4, CD8, a boa adesão e o esquema de tratamento anterior em uma tabela de contingência, contendo frequências absolutas, percentuais, média e desvio padrão. Também foram utilizadas as estatísticas descritivas: valor mínimo e valor máximo.

3. Resultados

No presente estudo foram avaliados 76 pacientes em uso de 3TC/DTG. Pela Tabela 1, os pacientes tinham idade média de $56,4 \pm 13,6$ anos, sendo 50 (65,8%) do sexo masculino, tempo médio de uso de $12 \pm 5,3$ meses, CD4 médio igual a 669,5 céls/mm³, CD8 médio igual a 941,5 céls/mm³ (Quadro 1) e com esquema anterior, na sua maioria, TDF/3TC/DTG (n = 19), seguida por TDF/3TC/EFZ (n = 10).

Tabela 1 – Esquemas de tratamento dos pacientes em dupla terapia segundo o sexo, a idade, o tempo de uso, o CD4, o CD8 e a boa adesão.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	50	65,8
Feminino	26	34,2
Idade (anos)*	56,4 ± 13,6	
Tempo de uso (meses)*	12 ± 5,3	
CD4 (cél/mm ³)*	669,5 ± 326,0	
CD8 (cél/mm ³)*	941,5 ± 433,1	
Boa adesão		
Sim	68	90,7
Não	7	9,3
Esquema anterior		
TDF+3TC+DTG	19	25,0
TDF+3TC+EFZ	10	13,2
3TC+ABC+DTG	8	10,5
AZT+3TC+EFZ	8	10,5
AZT+3TC+DTG	7	9,2
Outros	24	31,6

* média ± desvio padrão. Fonte: Autores.

Quadro 1. Estratificação de CD4 entre os pacientes submetidos à simplificação com 3TC/DTG.

TCD4 céls/mm ³	N 67 (%)	Var
<200	2 (3%)	146-196
200-350	11 (16,4%)	241-320
>350	54 (80,6%)	359-1542

Fonte: Autores.

Observa-se na Tabela 2 que, do total de pacientes que tinham resultados da carga viral (n = 67), 63 (94,0%) mantiveram supressão virológica e 4 (6,0%) apresentaram carga viral detectada. Dos pacientes que tiveram carga viral detectada 2 eram do sexo feminino, 1 com 65 anos, utilizando o esquema de tratamento há 23 meses, CD4 = 721 céls/mm³, CD8 = 996 céls/mm³, carga viral = 69, com boa adesão e esquema prévio: TDF/3TC/EFZ e 1 com 57 anos, utilizando o esquema de tratamento há 15 meses, CD4 = 645 céls/mm³, CD8 = 993 céls/mm³, com relato de baixa adesão e esquema prévio: AZT/3TC/EFZ; 2 eram do sexo masculino, 1 com 48 anos, utilizando o esquema de tratamento há 14 meses, CD4 = 626 céls/mm³, CD8 = 1020 céls/mm³, com boa adesão e esquema prévio: DRV/3TC e 1 com 66 anos, utilizando o esquema de tratamento há 13 meses, CD4 = 803 céls/mm³, CD8 = 1191 céls/mm³, com relato de baixa adesão e esquema prévio: ATV/RTV/AZT/3TC.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo carga viral detectada e o esquema de tratamento utilizado.

Esquema de tratamento	Carga Viral Detectada	
	Sim (%)	Não (%)
DTG/3TC	4 (6,0)	63 (94,0)

Fonte: Autores.

Na Tabela 3, temos que do total de pacientes que tiveram carga viral detectada (n = 4), 50% tiveram boa adesão.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo carga viral detectada e boa adesão ao tratamento.

CV Detectada	Adesão		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Sim	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (6,1)
Não	57 (91,9)	5 (8,1)	62 (93,9)

Fonte: Autores.

Os dois pacientes com maior Carga Viral apresentavam Doença Renal Crônica (DRC) não dialíticas, sendo o primeiro com CV=834 cópias (simplificou após 15 meses com TDF/3TC/DTG e TDF/3TC e EFZ por 46 meses), tinha Creatinina de 1,3, beta2 microglobulina de 2,48 e MDRD de 58,9 e pre simplificação Creatinina de 1,2, beta2microglobulina de 2,55 e MDRD = 64,6. Além de Creatinina no baseline de 1 e MDRD = 83,6). O segundo paciente com CV=362 copias (simplificou após 26 meses com Darunavir-r/DTG, internou em Hemodiálise e se manteve com DRC não dialítica. Durante análise metabólica não houve benefício na redução de creatinina (N=13 e média + 0,13 de Cr, sendo 61,5% não modificaram exame), ou no perfil lipídico (Colesterol Total, N=12 e media -6,75, com aumento em 4 pacientes, equivalente a 33%; Triglicerídes, N=12, média - 0,25 e aumento em 7 pacientes, equivalente a 58%), (Quadro 2).

Quadro 2. Análise metabólica após a troca para simplificação com 3TC/DTG.

Variável	Pré troca – média (N=15)	Último Exame Pós Troca – média (N=13)
Creatinina (mg/dL)	1,18	1,33
Glicemia de jejum (mg/dL)	107,2	103,6
Colesterol Total (mg/dL)	179,4	174,7
HDL (mg/dL)	42	38,3
LDL (mg/dL)	111,4	99,1
TGO (uni/L)	31	27,2
TGP (uni/L)	30,5	26,2
Triglicérides (mg/dL)	152,4	167

Fonte: Autores.

4. Discussão

Segundo estudos anteriores, o DTG/3TC tem se mostrado vantajoso em relação ao menor risco de interações medicamentosas e aos efeitos adversos. Essa combinação pode ser considerada uma opção alternativa nas estratégias de simplificação no Brasil, evitando o uso de inibidores de nucleotídeos nefrotóxicos, como o TDF. Podendo ser utilizada tanto para iniciar quanto para alterar o tratamento (Ciccullo et al., 2020; Lombardi et al. 2020).

Uma boa resposta a dupla terapia nesse estudo era esperado, com manutenção da supressão virológica. Assim como na citação de Soriano, todos pacientes, no momento da troca pela dupla terapia, tinham carga viral indetectável e alta contagem de CD4 (Soriano et al., 2017). Detectamos pacientes com falha devido a baixa adesão. Porém, observamos dois pacientes com boa adesão e apresentando falhas, o que pode ser reflexo de mutações prévias a ITRN, visto não termos genotipagem prévia a TARV no Brasil.

Com o avançar das terapias, a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes vivendo com HIV estão cada vez melhores. Por isso, a curto prazo, as comorbidades relacionadas à idade se tornarão cada vez mais relevantes no manejo desses pacientes (Smit et al, 2015; Borghetti et al., 2019). Assim, o aumento da sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV trouxe complicações para os cuidados médicos, uma vez que o manejo de doenças crônicas normalmente leva ao problema da polifarmácia (Bernardes et al., 2021). Ademais, ressalta-se que os próprios medicamentos constituintes da TARV, em si próprios, já representam um grupo com risco potencial para interações medicamentosas, pois os fármacos utilizados podem ser influenciados por isoenzimas, transportadores e outras, além de toxicidade direta (Osorio et al., 2019). Dessa forma, são importantes estudos como esse que demonstram preocupação em reduzir a toxicidade medicamentosa, e com terapias que sempre considerem a interação medicamentosa com outras drogas utilizadas para o tratamento de comorbidades crônicas. No presente estudo a maioria dos pacientes estudados são sexo masculino (65,8%) e são, na maioria, acima de 50 anos de idade, evidenciando a necessidade de esquemas simplificados nessa faixa etária.

No Brasil, o uso de preservativo ainda é baixo entre adolescentes, mas isso também é visto em idosos (Mendonça et al., 2020). Uma alternativa para diminuir a incidência da não utilização de preservativos, seria trabalhar no estímulo ao uso do preservativo feminino. Isso por meio da ampliação da oferta, do aconselhamento e de atividades educativas para as mulheres, tanto na prevenção de adquirir a doença quanto para as portadoras do vírus HIV (Oliveira, 2020). Dentro da lógica de gênero da sociedade, adolescentes do sexo masculino devem iniciar cedo a atividade sexual e com o maior número de parcerias, para comprovar sua virilidade, o que aumenta sua exposição ao risco de contrair uma DST e os idosos podem incorrer no mesmo erro (Barker et al., 2008; Brasil, 2020).

A terapia inicial que foi mais amplamente utilizada foi a TDF/3TC/DTG, provavelmente, esse resultado decorre do fato de esta ter sido a terapia recomendada para início de tratamento desde 2017. O segundo esquema mais utilizado previamente foi TDF/3TC/EFZ, esquema escolhido normalmente para início de tratamento nas seguintes situações: coinfeção TB-HIV sem critério de gravidade e gestantes, sendo previamente esquema inicial e em terapia coformulada antes da era dos inibidores de integrase. Todo paciente jovem com diagnóstico de Tuberculose, deve ser testado para HIV e vice-versa.

O tempo médio de uso da dupla terapia (12 meses) talvez possa estar relacionado com o tempo de liberação do esquema pelo Ministério da Saúde, em dezembro de 2019. Contudo, apesar do pouco tempo de início, os resultados que um longo prazo de supressão antes da simplificação é o mais seguro para os pacientes.

Observa-se na Tabela 2 que, do total de pacientes que fazem uso do esquema DTG/3TC e que tinham resultados da carga viral ($n = 67$), evidenciou-se 4 (6,0%) pacientes apresentando carga viral detectada. Essa carga viral detectada pode estar relacionada com falta de adesão real ao tratamento ou alguma resistência adquirida. Nesse contexto, a não adesão ao tratamento tem sido considerada um dos maiores riscos para falha da terapia dupla simplificada (Cavalcanti, 2005). Portanto, a adesão

deverá ser mais bem avaliada nestes pacientes antes da troca para simplificação, bem como a monitorização dos mesmos deve ser mais rigorosa para detecção de falha precocemente sem implicações para esquemas futuros.

De acordo com o PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas), a principal causa de falha virológica é má adesão, durante os períodos de adesão irregular os níveis séricos baixos dos medicamentos, insuficientes para suprimir completamente a replicação viral, exercem pressão seletiva sobre a população viral promovendo a emergência de subpopulações resistentes aos medicamentos. A resistência viral adquirida, como consequência imediata da má adesão, passa a ser causa da falha virológica. Já a transmissão de vírus resistentes, resistência transmitida é causa menos comum de falha virológica. Os esquemas inadequados, seja pela potência inadequada, seja pela baixa barreira genética (terapia dupla) seja por interações medicamentosas, são associados a maior risco de falha da TARV. Comorbidades resultando em vômitos ou diarreia podem impedir a absorção adequada dos medicamentos e contribuir para falha do tratamento (Brasil, 2018; Brasil, 2020).

Na Tabela 3, temos que o percentual de pacientes que utilizam DTG/3TC, tiveram carga viral detectada e que tiveram boa adesão foi de 50% (n = 2). Talvez por resistência do vírus relacionado a medicamentos prévios, ou falha na adesão negada pelo paciente. Esperado era segurança e eficácia. E boa tolerabilidade da DTG/ 3TC após a troca da terapia tripla para dupla, por meio de pesquisa clínica e geração de evidências de dados no mundo real. A realização de genotipagem pré-tratamento não é realizada no Brasil, mas os resultados desse estudo confirmaram a eficácia na supressão virológica em simplificação terapêutica na vida real, embora ressaltando a necessidade de manter uma boa adesão. Esta proposta apoia os esforços para abordar as lacunas para uma melhor compreensão da eficácia e impacto na segurança do DTG/3TC em contextos clínicos. Os regimes duplos economizariam custos, reduziriam as toxicidades em longo prazo e facilitariam a adesão aos medicamentos (Soriano et al., 2017).

Qualquer troca de medicamento está sujeita a riscos associados a nova droga. Dessa maneira, toda troca deve ser bem analisada, a fim de manter a segurança, a eficácia e a tolerabilidade do tratamento. Essa análise contar com a avaliação do histórico prévio de falhas do paciente, a fim de entender a memória de resistência do vírus as drogas que ele já utilizou, para evitar falha terapêutica (Brites et al., 2016). Interessante seria que todos os pacientes com elevado potencial de troca para dupla terapia, como idosos acima de 50 anos, tivessem realizado genotipagem pré-TARV. De acordo com PCDT adulto, as principais vantagens do teste de genotipagem são: a possibilidade de escolha dos esquemas antirretrovirais com maior chance de supressão viral, com base na identificação de mutações de resistência; o uso de medicamentos ativos por períodos mais prolongados; a prevenção de trocas desnecessárias de ARV; a prevenção da toxicidade de medicamentos inativos; a melhora da relação de custo-efetividade do tratamento.

Outra questão importante que deve ser levada em consideração antes da troca é a manutenção da supressão virológica, que é o objetivo principal da TARV (Hastain et al., 2020). Então, seria interessante a análise de esquemas prévios que poderiam induzir a possível resistência e talvez análise de RNA episomal de amostra pré-simplificação.

Observa-se na Tabela 2 que, do total de pacientes que fazem uso do esquema DTG/3TC e que tinham resultados da carga viral (n = 67), 63 (94,0%) mantiveram supressão virológica. Corroborando com os estudos citados anteriormente (Gemini 1 e 2, Tango & Dolama), demonstrando a não inferioridade do esquema duplo (Hidalgo-Tenorio et al., 2019; Boffito et al., 2019). Nesse estudo a eficácia da dupla terapia não foi inferior as terapias triplas utilizadas previamente.

Um fator limitante desse estudo foi que alguns pacientes são acompanhados também em ambulatório particular, portanto realizam acompanhamento de carga viral e CD4, CD8 em âmbito particular, não disponibilizando essa informação no prontuário do sistema público. Ou algumas vezes esse resultado da carga viral, CD4 e CD8, ainda não estiveram disponíveis no sistema, pois esse seguimento é realizado no mínimo de 6 em 6 meses de acordo com Ministério da Saúde, além disso, quando há dois testes de CD4 acima de 250, não se necessita solicitar novo valor (protocolo do MS). No contexto atual em período de pandemia limitou-se ainda alguns exames e consultas de rotina.

Embora os resultados da simplificação usando Dolutegravir e Lamivudina tenham atingido bons resultados, faz-se necessário o acompanhamento por períodos mais prolongados, bem como comparação com eficácia de terapia tripla com DTG. Além, de estudos comparativos para avaliar impacto metabólico após simplificação de TARV, principalmente em relação à disfunção renal e dislipidemia.

5. Considerações Finais

Os resultados desse estudo confirmaram a eficácia na supressão virológica em simplificação terapêutica na “vida real”, embora ressaltando a necessidade da boa adesão medicamentosa para que se consiga atingir o objetivo da TARV. Portanto, a simplificação com 3TC/DTG parece ser uma estratégia segura como opção terapêutica na impossibilidade de outros ITRNs associados, principalmente em pacientes idosos, que já fizeram uso de outras modalidades terapêuticas e que, normalmente, possuem outras comorbidades metabólicas com uso de medicações associadas (diminuir as interações medicamentosas e os efeitos colaterais). Estudos em longo prazo são necessários para confirmar a manutenção dessa eficácia.

Continuaremos a acompanhar os pacientes em uso de terapia dupla a longo prazo com reporte anual de resultados para avaliar manutenção de eficácia. Além, de avaliar por biomarcadores inflamatórios o impacto entre terapia dupla e tripla para os PVH, visto ser a inflamação um dos principais mecanismos para comorbidades que afetam diretamente essa população.

Referências

- Barker, G. (2008). Saúde Do Adolescente: Competências E Habilidades. *Ministério da Saúde*. 223-230. https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/saude_adolescente_competencias_habilidades.pdf
- Bernardes, I. A. S., Araújo, J. A. de, Cortez, E. N., Oliveira, M. M., Ferreira, M. A., Fonseca, D. F. da, & Andrade, H. S. (2021). Interações medicamentosas entre pacientes com HIV/AIDS. *Research, Society and Development*, 10 (15). <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22838>
- Boffito, M., Waters, L., Cahn, P., Paredes, R., Kotteff, J., Wyk, J. V., Vincent, T., Demarest, J., Adkison, K., & Quercia, R. (2020). Perspectives On The Barrier To Resistance For Dolutegravir + Lamivudine, A Two-Drug Antiretroviral Therapy For Hiv-1 Infection. *Aids Research And Human Retroviruses*, 36 (1), 13-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944139/>
- Borghetti, A., Lombardi, F., Gagliardini, R., Baldin, G., Cicullo, A., Moschese, D., Emiliozzi, A., Belmonti, S., Lamonica, S., Montagnani, F., Visconti, E., De Luca, A., & Di Giambenedetto, S. (2019). Eficácia e tolerabilidade da lamivudina mais dolutegravir em comparação com lamivudina mais IPs em indivíduos HIV-1 positivos com supressão virológica: um estudo retrospectivo da prática clínica. *BMC Infect Dis*. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3666-8>
- Brasil (2008). Pesquisa de conhecimentos, atitudes e práticas na população brasileira. *Ministério da Saúde*. https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_conhecimentos_atitudes_praticas_populacao_brasileira.pdf
- Brasil (2018). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. *Ministério da Saúde*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
- Brasil (2020). Boletim Epidemiológico Especial. *Ministério da Saúde*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2020>
- Brasil (2020). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). *Ministério da Saúde*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
- Brites, C. (2016). Estratégias De Troca (Switch) Na Terapia Antirretroviral Atual. *Bjid: Educação médica continuada*, 2 (1), 24-32. <https://www.bjid.org.br/en-estrategias-troca-switch-na-terapia-articulo-X2177511716525069>
- Cahn, P., Rólón, M. J., Figueroa, M. I., Gun, A., Patterson, P., & Sued, O. (2017). Dolutegravir-Lamivudine As Initial Therapy In Hiv-1 Infected, Arv-Naive Patients, 48-Week Results Of The Paddle (Pilot Antiretroviral Design With Dolutegravir Lamivudine) Study. *J Int Aids Soc*, 20 (1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515053/>
- Cavalcanti, A (2005). Dissertação de Mestrado em Medicina Tropical. *Universidade Federal de Pernambuco*, Recife.
- Cento, V., & Perno, C. F. (2020). Two-Drug Regimens With Dolutegravir Plus Rilpivirine Or Lamivudine In hiv-1 Treatment-Naive, Virologically-Suppressed Patients: Late Evidence From The Literature On Their Efficacy And Safet. *Journal Of Global Antimicrobial Resistance*, 20, 228-237. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519302085?via%3Dihub>
- Cesar, C., Shepherd, B. E., Krolewiecki, A. J., Fink, V. I., Schetter, M., Tuboi, S. H., Wolff, M., Pape, J. W., Leger, P., Padgett, D., Madero, J. S., Gotuzzo, E., & Sued, O. (2010). Rates And Reasons For Early Change Of First Haart In Hiv-1-Infected Patients In 7 Sites Throughout The Caribbean And Latin America. *Plos One*, 5 (6). <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010490>

- Ciccullo, A., Baldin, G., Borghetti, A., & Di Giambenedetto, S. (2020). Dolutegravir Plus Lamivudine For The Treatment Of Hiv-1 Infection. *Expert Review Of Anti-Infective Therapy*, 1-14. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2020.1729742?journalCode=ierz20>
- Hastain, N. V., Santana, A., & Schafer, J. (2020). The Incidence And Severity Of Drug Interactions Before And After Antiretroviral Therapy Simplification In Treatment-Experienced Patients With Hiv Infection. *Annals Of Pharmacotherapy*, 54 (1), 36-42. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028019867970?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
- Hidalgo-Tenorio, C., Cortés, L. L., Gutiérrez, A., Santos, J., Omar, M., Gálvez, C., Sequera, S., De Jesús, S. E., Téllez, F., Fernández, E., García, C., & Pasquau, J. (2019). Estudio DOLAMA. *Medicine*, 98 (32), 1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708975/>
- Joly, V., Burdet, C., Landman, R., Vigan, M., Charpentier, C., Katlama, C., Cabié, A., Benalycherif, A., Peytavin, G., Yeni, P., Mentre, F., Argoud, A., Amri, I., Descamps, D., & Yazdanpanah, Y. (2019). Dolutegravir And Lamivudine Maintenance Therapy In Hiv-1 Virologically Suppressed Patients: Results Of The Anrs 167 Trial (Lamidol). *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 74 (3), 739-745. <https://academic.oup.com/jac/article/74/3/739/5203400>
- Kumarasamy, N., Patel, A., & Pujari, S. (2011). Antiretroviral Therapy In Indian Setting: When & What To Start With, When & What To Switch To? The *Indian Journal Of Medical Research*, 134 (6), 787-800. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284090/>
- Lombardi, F., Belmonti, S., Borghetti, A., Fabbiani, M., Marchetti, S., Tamburrini, E., Cauda, R., & Di Giambenedetto, S. (2020). Evolution Of Cellular Hiv Dna Levels In Virologically Suppressed Patients Switching To Dolutegravir/Lamivudine Versus Maintaining A Triple Regimen: A Prospective, Longitudinal, Matched, Controlled Study. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. <https://academic.oup.com/jac/article/75/6/1599/5760356>
- Mendonça, E., Araújo, E. da C., Botelho, E. P., Polaro, S. H. I., & Gonçalves, L. H. T. (2020). Experiência de sexualidade e HIV/Aids na terceira idade. *Research, Society and Development*, 9 (7). <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/4256>
- Oliveira, E., Rufino, J. L. N., Verde, R. M. C. L., Soares, L. F., Cabral, L. de O., & Vallinoto, A. C. R. (2020). Caracterização epidemiológica de indivíduos com vírus da imunodeficiência humana-1 no estado do Piauí, Brasil. *Research, Society and Development*, 9 (2). <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/2002>
- Oliveira, M., Junior, V. R. de S., Vidal, C. F. de L., & Araújo, P. S. R. de. (2018). Virologic Suppression In Response To Antiretroviral Therapy Despite Extensive Resistance Within Hiv-1 Reverse Transcriptase After The First Virologic Failure. *Bmc Infectious Diseases*, 514 (18), 1-11. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3400-6>
- Osorio T., Rivera, L. C., Pino-Marín, M., Esteban, D., Andrés, G. N., & Amariles, P. (2019). Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2015-2017. *Revista chilena de infectología*, 36 (4), 475-489. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000400475
- Ranganathan, P., & Aggarwal, R. (2018). Study designs: Part 1 - An overview and classification. *Perspectives in clinical research*, 9(4), 184-186. https://doi.org/10.4103/picr.PICR_124_18
- Setia M. S. (2016). Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies. *Indian journal of dermatology*, 61(3), 261-264. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.182410>
- Smit, M., Brinkman, K., Geerlings, S., Smit, C., Thyagarajan, K., Sighem, A., Wolf, F. de., & Hallett, T. B. (2015). Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 15 (7), 810-818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528076/>
- Soriano, V., Fernández-Montero, J. V., Benitez-Gutierrez, L., Mendonza, C. de., Árias, A., Barreiro, P., Pena, J. M., & Labarga, P. (2017). Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opinion On Drug Safety*, 16 (8), 923-932. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2017.1343300?journalCode=ieds20>
- UNAIDS (2020). Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Statistics*. Geneva: UNAIDS. <https://unaids.org.br/estatisticas/>
- Zamora, F. J., Dowers, E., Yasin, F., & Ogbuagu, O. (2019). Dolutegravir And Lamivudine Combination For The Treatment Of HIV-1 Infection. *Hiv/aids - Research And Palliative Care*, 11, 255-263. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817767/>