

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

GIVAGO GOMES DA SILVA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL ATENDIDOS NA UNIDADE DISPENSADORA DE
MEDICAMENTOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE
MORAES - UDM/HUCAM ANTES E DEPOIS DA INTRODUÇÃO
DO DOLUTEGRAVIR**

VITÓRIA
2020

GIVAGO GOMES DA SILVA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO
ANTIRRETROVIRAL ATENDIDOS NA UNIDADE DISPENSADORA DE
MEDICAMENTOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE
MORAES - UDM/HUCAM ANTES E DEPOIS DA INTRODUÇÃO
DO DOLUTEGRAVIR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (PPGDI/CCS/UFES) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior

VITÓRIA
2020

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

S586p Silva, Givago, 1985-
Perfil clínico e epidemiológico de pacientes em tratamento antirretroviral atendidos na unidade dispensadora de medicamentos do hospital universitário Antônio Cassiano de Moraes antes e depois da introdução do dolutegravir. / Givago Silva. - 2020.
55 f. : il.

Orientador: Cripim Cerutti Junior.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. HIV. I. Cerutti Junior, Cripim. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO

O(a) mestrando(a) Givago Gomes da Silva apresentou a Dissertação intitulada "Avaliação do perfil clínico e epidemiológico de pacientes em terapia antirretroviral em uma Unidade Dispensadora de Medicamentos antes e depois da introdução do Dolutegravir no esquema terapêutico" em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e relevância, a Comissão Examinadora decidiu () aprovar () reprovando a Dissertação habilitando Givago Gomes da Silva a obter o Grau de Mestre(a) em Doenças Infecciosas.

Vitória, 31 de agosto de 2020.

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Dra. Sandra Fagundes Moreira da Silva
Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo – Titular Externo

Prof. Dra. Angélica Espinosa Barbosa Miranda
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Givago Gomes da Silva
Discente





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Ata da sessão da sétima defesa de Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo do discente Givago Gomes da Silva, candidato(a) ao título de Mestre(a) em Doenças Infecciosas, realizada às 14:00h do dia trinta e um de agosto do ano dois mil e vinte por webconferência. O Presidente da Banca, Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior, apresentou os demais membros da comissão examinadora, constituída pelos Doutores Sandra Fagundes Moreira da Silva (SESA) e Angélica Espinosa Barbosa Miranda (UFES). Em seguida, cedeu a palavra ao candidato que em cinquenta minutos apresentou sua Dissertação intitulada “Avaliação do perfil clínico e epidemiológico de pacientes em terapia antirretroviral em uma Unidade Dispensadora de Medicamentos antes e depois da introdução do Dolutegravir no esquema terapêutico”. Terminada a apresentação do discente, o Presidente retomou a palavra e a cedeu aos membros da Comissão Examinadora, um a um, para procederem à arguição. O Presidente convidou a Comissão Examinadora a se reunir em separado para deliberação. Ao final, a Comissão Examinadora retornou e o Presidente informou aos presentes que a Dissertação havia sido aprovada e que o discente deve providenciar dentro do período de 03 (três) meses a versão final da Dissertação. O Presidente, então, deu por encerrada a sessão, e eu, Perlyson Pires de Carvalho, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, lavrei a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Vitória, 31 de agosto de 2020.

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Dra. Sandra Fagundes Moreira da Silva
Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo – Titular Externo

Profa. Dra. Angélica Espinosa Barbosa Miranda
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Givago Gomes da Silva
Discente

Vitória, 31 de agosto de 2020.





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas
REGISTRO DE JULGAMENTO DA DISSERTAÇÃO DO CANDIDATO
AO GRAU DE MESTRE PELO PPGDI/UFES.

A Comissão Examinadora da Dissertação de Mestrado intitulada "Avaliação do perfil clínico e epidemiológico de pacientes em terapia antirretroviral em uma Unidade Dispensadora de Medicamentos antes e depois da introdução do Dolutegravir no esquema terapêutico" elaborada por Givago Gomes da Silva, candidato(a) ao Grau de Mestre em Doenças Infecciosas, recomendou, após apresentação da Dissertação, realizada no dia 31 de agosto de 2020, que ela seja (assinale um dos itens abaixo):

Aprovada

Reprovada

Os membros da Comissão deverão indicar a natureza de sua decisão através de sua assinatura na coluna apropriada que segue:

Aprovada

Reprovada

Angélica Almeida





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Dra. Sandra Fagundes Morcira da Silva
Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo – Titular Externo

Prof. Dra. Angélica Espinosa Barbosa Miranda
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Givago Gomes da Silva
Discente





UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
CRISPIM CERUTTI JUNIOR - SIAPE 1312483
Departamento de Medicina Social - DMS/CCS
Em 01/09/2020 às 15:30

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/57390?tipoArquivo=O>

AGRADECIMENTOS

São muitos os que participaram desta etapa e aos quais gostaria de agradecer:

Ao meu orientador, Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior, pela dedicação e entusiasmo em ensinar, por não me deixar desistir e por ter sido muito paciente neste momento de muita turbulência e dificuldades. Pela confiança depositada em mim e por todo o apoio e incentivo para que eu concluísse essa etapa. Profissional, preza pela ética, qualidade e excelência em tudo que faz. Um exemplo a ser seguido.

À minha família, pelo suporte que me deu nesses meses de dificuldade e isolamento social, por entenderem a importância dos estudos e por me incentivarem a buscar meus objetivos, independentemente das dificuldades impostas. Sem vocês, isso não seria possível.

Às queridas amigas, Bruna Groner Pereira e Luciana Matos de Abreu Stanzani, pelas horas de dedicação ao nosso grupo de estudos, momento de extrema importância para nossa caminhada nessa jornada. Sem o apoio mútuo, essa etapa seria mais difícil.

Aos colaboradores Mellina Tamy Fagunes Fujihara e Edinaldo Belz Pagung pela *expertise* e pelo empenho nas atividades para levantamento e tratamento dos dados e por me socorrerem em todos os momentos em que precisei de ajuda.

Aos Colegas da Unidade Dispensadora de Medicamentos – UDM/HUCAM, Patrícia e Luciano, sem os quais esta dissertação não poderia ter sido realizada.

Ao Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas – PPGDI/UFES e ao Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes – HUCAM, pela oportunidade de realização desse estudo.

RESUMO

Introdução: A descrição da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou AIDS) ocorreu no início da década de 1980 pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América. A infecção apresenta como característica clássica, a depleção dos linfócitos T CD4, com conseqüente manifestação de doenças definidoras da AIDS, como tuberculose extrapulmonar e toxoplasmose. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes em terapia antirretroviral na unidade dispensadora de medicamentos do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – UDM/HUCAM antes e depois da instituição do dolutegravir (DTG) como primeira linha de tratamento. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva com base em dados secundários obtidos do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM OPERACIONAL) e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL), de pacientes iniciantes em terapia antirretroviral atendidos na UDM/HUCAM. Foram incluídos no estudo, pacientes com idade maior ou igual a 18 anos e que estivessem em acompanhamento ambulatorial no HUCAM. As variáveis estudadas foram: idade, gênero, estado civil, escolaridade, contagem de TCD4 e carga viral. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 20 (IBM). Na etapa de análise bivariada, foram empregados o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas. Para as variáveis quantitativas contínuas, foram utilizados testes de comparação de médias ou testes não paramétricos. Foi verificada a associação entre as variáveis intervenientes e dois desfechos diferentes: carga viral final e resposta imunológica discordante, mediante a análise multivariada por regressão logística binomial, com a medida de associação representada pela razão das chances (OR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. No modelo de regressão logística binária, foi utilizado o método *enter* para todas as variáveis com um valor de $p < 0,2$ no modelo de análise bivariada. A significância estatística foi estabelecida no nível de 5%. **Resultados:** No grupo prévio ao DTG, houve predomínio de sexo masculino (67,5%), cor/raça não branca (60.3%), naturalidade no estado do Espírito Santo (74,2%) e estado civil na categoria de não casado (85,2%). Em relação à escolaridade, 59,3% apresentaram nível alto de ensino. A média de idade apresentada por este grupo foi de $44,2 \pm 11,8$ anos (média \pm desvio padrão) (IC 95% 42,5-45,9). Em relação ao grupo DTG, também houve predomínio do sexo masculino (69,8%), cor/raça não branca (77,4%), naturalidade no estado do Espírito Santo (73.6%) e estado civil não casado (88.7%). Em relação à escolaridade, 50.9% apresentaram nível alto de ensino. A média de idade deste grupo foi de $40,7 \pm 14$ anos (IC 95% 37,2-44,5). O estudo

revelou que indivíduos tratados com DTG apresentaram probabilidade de ocorrência de carga viral final indetectável quase dez vezes maior em relação aos indivíduos prévios ao uso de DTG. Aqueles em tratamento prévio ao DTG apresentaram menor probabilidade de resposta imunológica discordante. **Conclusão:** O presente estudo identificou um perfil de indivíduos do sexo masculino, adultos jovens, de raça/cor declarada não branca, estado civil não casado, com nível alto de escolaridade e naturais do Espírito Santo. Houve maior probabilidade de carga viral indetectável e de resposta imunológica discordante entre os tratados com DTG.

Palavras-chaves: AIDS; HIV; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade.

ABSTRACT

Introduction: The description of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) occurred in the early 1980s by the Center for Disease Control and Prevention in the United States of America. The classic characteristic of the infection is the depletion of CD4 + T lymphocytes, with the consequent manifestation of AIDS-defining diseases, such as extrapulmonary tuberculosis and toxoplasmosis. **Objective:** To evaluate the clinical and epidemiological profile of patients undergoing antiretroviral therapy at the medication dispensing unit of Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UDM / HUCAM before and after the institution of dolutegravir (DTG) as the first line of treatment. **Methods:** Retrospective cohort study based on secondary data obtained from Logistic Control System for Therapeutic Drugs (SICLOM) OPERACIONAL and Control System for Laboratory Tests of the National Network of Lymphocytes CD4+/CD8+ Count and HIV Viral Load (SISCEL) of patients beginning antiretroviral therapy treated at the UDM / HUCAM. The study included patients aged 18 years or older and who were being followed up on an outpatient basis at HUCAM. The variables studied were: age, gender, marital status, education, CD4 count and viral load. The statistical program used was SPSS version 20 (IBM). In the step of bivariate analysis, tests applied for comparison of categorical variables were Chi-square and Fisher Exact. The comparison of continuous variables involved tests for comparison of means or non-parametric tests. The step of multivariate analysis verified the association between the intervening variables and two different outcomes, namely viral load and discordant immunological response, using binomial logistic regression. The measure of association was represented by the odds ratio (OR) and its respective 95% confidence interval. In the binary logistic regression step, the enter method was used for all variables with a p-value <0.2 in the bivariate analysis. The statistical significance was set at the 5% level. **Results:** In the group prior to the DTG, there was a predominance of males (67.5%), non-white color / race (60.3%), to have born in the state of Espírito Santo (74.2%) and a marital status in the category of unmarried (85.2%). Regarding education, 59.3% had a high level of education. The mean age presented by this group was 44.2 ± 11.8 years (mean \pm standard deviation) (95% CI: 42.5-45.9). Regarding the DTG group, there was also a predominance of males (69.8%), non-white color / race (77.4%), to have born in the state of Espírito Santo (73.6%) and an unmarried marital status (88.7%). Regarding education, 50.9% had a high level of education. The mean age of this group was 40.7 ± 14 (95% CI: 37.2-44.5). The study revealed

that individuals treated with DTG were almost ten times more likely to have an undetectable final viral load have been treated before the introduction of DTG. Those undergoing treatment prior to DTG were less likely to have a discordant immune response. **Conclusion:** The present study identified a profile of male individuals, young adults, with a non-white declared race, of unmarried marital status, with a high level of education and born in Espírito Santo. There was a higher probability of undetectable final viral load and discordant immunological response among those treated with DTG.

Keywords: AIDS; HIV; Highly Active Antiretroviral Therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 Descoberta da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) como agente etiológico.....	6
1.2 Genoma do HIV e estrutura viral	7
1.3 Ciclo replicativo do HIV-1	9
1.4 Epidemiologia do HIV/aids	13
1.5 Origem e epidemiologia molecular do HIV	16
1.6 Terapia antirretroviral (ART)	17
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 Tipo de Estudo.....	21
4.2 Local da Pesquisa	23
4.3 População do Estudo	24
4.4 Período da Coleta de Dados	24
4.5 Critérios de Inclusão	24
4.6 Critérios de Exclusão	25
4.7 Variáveis Estudadas.....	25
4.8 Análise Estatística	26
4.9 Considerações Éticas	27
5 RESULTADOS	28
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÃO.....	37
8 REFERÊNCIAS	39
ANEXOS	47
APÊNDICES	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descoberta da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) como agente etiológico

A descrição da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ocorreu no início da década de 1980 pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*), após evidências de que um grupo de homossexuais masculinos de Los Angeles apresentava sinais e sintomas característicos de pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) e um câncer raro de pele conhecido como sarcoma de Kaposi, geralmente observado em pacientes imunocomprometidos (CDC, 1981; GOTTLIEB *et al.*, 1981; HYMES *et al.*, 1981; OLIVEIRA; SANTOS, 2016).

Em seguida, ocorreram outros relatos de casos similares que foram observados em outros grupos, como usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, indivíduos submetidos a hemotransfusão, crianças, mulheres companheiras de homens infectados, indivíduos privados de liberdade, haitianos e cidadãos da África Central. A partir dessas novas ocorrências, a ideia de que a nova síndrome ocorria em virtude de um agente infeccioso com transmissibilidade sanguínea, sexual e vertical foi reforçada (CDC, 1982a; CDC, 1982b; CDC, 1982c; CDC, 1982d; QUAGLIARELLO, 1982; CDC, 1983a; CDC, 1983b; MASUR *et al.*, 1982; CLUMECK *et al.*, 1983).

Ainda no ano de 1983, o agente etiológico da SIDA foi isolado por dois grupos distintos de pesquisa, liderados por Luc Montagnier, na França, e Robert Gallo, nos Estados Unidos da América, que concluíram, separadamente, que poderia haver a possibilidade dos indivíduos com SIDA terem sido infectados por um novo retrovírus (BARRÉ-SINOUSSE *et al.*, 1983; GALLO *et al.*, 1984; POPOVIC *et al.*, 1984).

O retrovírus foi inicialmente denominado vírus associado à linfadenopatia (LAV) pelo grupo de pesquisa francês e como vírus T-linfotrófico humano do tipo III (HTLV-III) pelo grupo de pesquisa americano (BARRÉ-SINOUSSE *et al.*, 1983; POPOVIC *et al.*, 1984).

Por muito tempo, a responsabilidade pela descoberta do HIV ficou pendente. No entanto foi comprovado que Montagnier e Françoise Barré-Sinoussi foram os responsáveis pela identificação do agente causal da SIDA (PASQUALINI, 2003; DORTA CONTRERAS, 2013).

O novo retrovírus recebeu, em 1986, pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV, do inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses*), a denominação atual de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (RATNER *et al.*, 1985; COFFIN *et al.*, 1986). Após Montagnier e colaboradores, no ano de 1986, terem isolado uma nova variante do HIV em indivíduos de Guiné-Bissau e Cabo Verde, foi necessária uma modificação na nomenclatura do retrovírus. Dessa maneira, os primeiros isolados descobertos receberam a denominação de HIV do tipo 1 (HIV-1), ao passo que os novos isolados da região ocidental da África foram denominados de HIV do tipo 2 (HIV-2) (BARIN *et al.*, 1985; CLAVEL *et al.*, 1986).

1.2 Genoma do HIV e estrutura viral

De acordo com o Comitê Internacional sobre Taxonomia de Vírus (ICTV), o HIV é classificado na ordem Ortervirales, família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae e gênero *Lentivirus* (KRUPOVIC *et al.*, 2018).

A presença de genoma constituído por ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo e de uma enzima ácido desoxirribonucleico (DNA) polimerase dependente de RNA denominada transcriptase reversa (TR), que converte o RNA viral em uma forma complementar de DNA (cDNA) de fita dupla, configuram-se como as principais características dos retrovírus. Os *Lentivirus* recebem essa denominação por estarem envolvidos em processos mórbidos com longo período entre a infecção inicial e o aparecimento de sintomas graves (CHIU *et al.*, 1985; HERSCHHORN; HIZI, 2010).

O genoma do HIV possui o comprimento de aproximadamente 10 kilobases (kb), sendo composto por nove genes divididos em estruturais (*gag*, *pol* e *env*), acessórios (*nef*, *vif*, *vpr* e *vpu* – HIV-1 ou *vpx* – HIV-2) e regulatórios (*tat* e *rev*), cercados por duas regiões não codificadoras definidas como repetições terminais longas (LTR, do inglês *long terminal repeats*), indispensáveis para os processos de transcrição e integração do genoma viral ao cromossomo da célula hospedeira. Os genes *gag*, *pol* e *env* são compartilhados por todos os retrovírus que codificam poliproteínas precursoras que sofrem a ação da protease viral (PR) ou de proteases celulares, formando dessa maneira as proteínas estruturais (HERSCHHORN; HIZI, 2010).

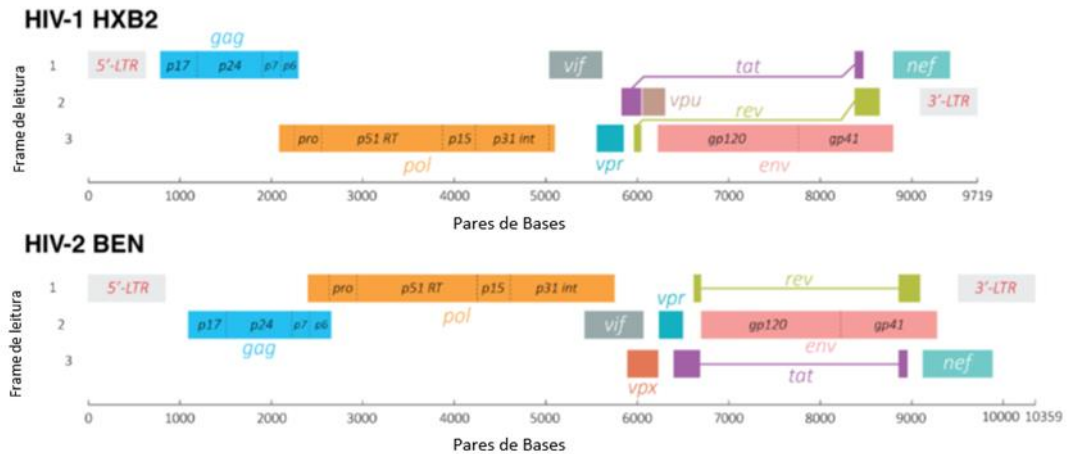
Por meio da poliproteína P55, o gene *gag* (antígeno específico de grupo), codifica as proteínas da matriz (P17), do capsídeo (P24), do nucleocapsídeo (P7) e P6. Na expressão da poliproteína Gag-Pol, as enzimas TR, PR e integrase (IN) são codificadas pelo gene *pol* (polimerase). As glicoproteínas de superfície (GP120) e transmembrana (GP41) do envelope viral são codificadas, pelo gene *env*, por meio da expressão da poliproteína GP160, clivada pela protease celular (HERSCHHORN; HIZI, 2010).

O HIV, por se tratar de um retrovírus complexo, apresenta, em seu RNA genômico, múltiplos doadores de *splicing* alternativos, originando diversos RNAm que codificam as proteínas virais regulatórias (*Tat* e *Rev*) e acessórias (*Vif*, *Vpr*, *Vpu*, *Vpx* e *Nef*). A transcrição do genoma viral é ativada pela proteína *Tat*, enquanto o transporte dos RNAm virais para o citoplasma é mediado pela proteína viral *Rev* (LASPIA *et al.*, 1989; POLLARD; MALIM, 1998; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; KARN; STOLTZFUS, 2012).

As proteínas acessórias *Vpr*, *Vpu*, *Vif* (HIV-1) e *Vpx* (HIV-2) desempenham a função de adaptadores de substrato para ubiquitinaligases celulares, regulando a degradação e o tráfico de proteínas celulares, principalmente fatores de restrição (FR) da replicação viral. Um importante fator de patogenicidade é atribuído à proteína *Nef* que, entre outras funções, ocasiona endocitose e degradação do receptor celular CD4 e das moléculas MHC de classe I, inibindo a síntese das moléculas MHC de classe II e de proteínas celulares que participam das cascatas de sinalização intracelular (MALIM; EMERMAN, 2008; PAWLAK; DIKEAKOS, 2015).

Envolta por um envelope glicoproteico derivado da membrana plasmática da célula infectada, a partícula viral madura do HIV possui aproximadamente 120 nm de diâmetro. No envelope, encontram-se as espículas virais, sendo, cada uma, composta por um trímero das glicoproteínas GP120 e GP41. A matriz viral está localizada abaixo do envelope, composta por subunidades da proteína P17 e pelo capsídeo do vírus, de formato cônico, constituído pela proteína P24. Resguardadas pelo capsídeo, encontram-se as duas fitas simples de RNA genômico de polaridade positiva associadas à proteína P7, acompanhadas das enzimas virais (PR, TR e IN) e das proteínas *Vif*, *Vpr*, *Nef*, *Tat*, *Rev* e P6 (PORNILLOS; GANSER-PORNILLOS, 2013; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A)



B)

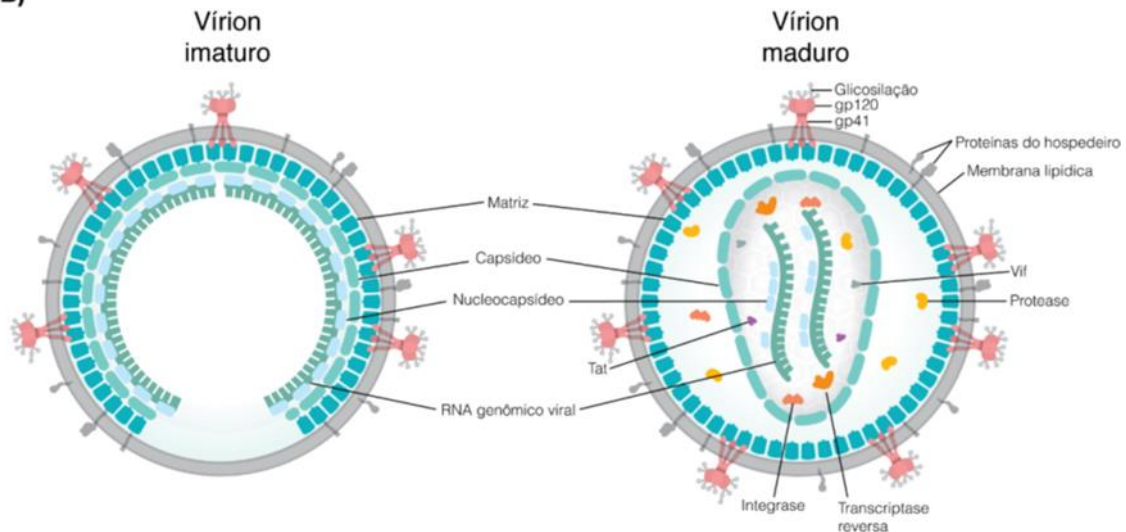


Figura 1: Estrutura do genoma e da partícula viral do HIV. (A) Organização dos genomas do HIV-1 e do HIV-2. Cada gene está representado por retângulos coloridos. A disposição dos genes está de acordo com o frame de leitura onde estão codificados. (B) partícula viral antes e depois da maturação pela protease viral com seus principais constituintes assinalados. Baseado em <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/MAP/landmark.html> e Pornillos e Ganser-Pornillos *et al.*, 2013.

1.3 Ciclo replicativo do HIV-1

O ciclo replicativo do HIV-1 pode ser dividido em duas fases: inicial e tardia. O reconhecimento inicial do receptor celular CD4 da célula hospedeira, presente principalmente na membrana de linfócitos T CD4+, macrófagos, células dendríticas (DCs) e microglia, no sistema nervoso central, constitui-se no processo de adsorção, caracterizando, assim, a fase inicial do ciclo replicativo do HIV-1 (STEVENSON, 2003; FREED, 2015).

Por meio da glicoproteína GP120 localizada no envelope viral, o HIV-1 liga-se ao primeiro domínio da molécula CD4, acarretando alterações de conformação na GP120 que possibilitam

a exposição da porção da alça V3. Esta última é responsável pela interação com os correceptores celulares, proteínas das famílias CC ou CXC de receptores de quimiocinas, sendo CCR5 e CXCR4 os mais relevantes (WYATT, 1998; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; PORNILLOS; GANSER-PORNILLOS, 2013).

Uma mudança de conformação na porção *heptad repeat 1* (HR1) da glicoproteína GP41, que se insere na membrana da célula alvo, é desencadeada por essa segunda ligação. A porção *heptad repeat 2* (HR2) da GP41 também sofre um rearranjo estrutural, originando uma estrutura similar a um grampo, a qual proporciona a aproximação do envelope viral à membrana celular. O resultado é a fusão das membranas e consequente viabilização da passagem do nucleocapsídeo (NC) viral para o citoplasma (CHAN; KIM, 1998; WYATT, 1998; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010).

Com a introdução do NC viral no citoplasma da célula, inicia-se o processo de desnudamento, em que a matriz (MA) e o capsídeo gradativamente se dissociam, à medida em que a TR sintetiza uma fita complementar de DNA (cDNA) a partir do RNA genômico no citosol. Este complexo viral é descrito como complexo da transcrição reversa (RTC) (CAMPBELL; HOPE, 2015).

A integração do cDNA de dupla fita ao DNA cromossômico da célula infectada é responsabilidade da enzima viral IN. O cDNA viral integrado, a partir dessa etapa, passa a ser definido como provírus, sendo a fase inicial do ciclo replicativo do HIV-1 concluída desta maneira. A expressão gênica viral, a síntese das proteínas virais, a automontagem, o brotamento e a maturação das partículas virais constituem a fase tardia. Ocorrida a integração do cDNA ao DNA cromossômico, é iniciada a transcrição do provírus e a síntese dos RNAm pela RNA polimerase II celular, a qual se liga ao promotor localizado na região 5-LTR (LI *et al.*, 2011; CRAIGIE; BUSHMAN, 2012; HU; HUGHES, 2012; FREED, 2015; LUSIC; SILICIANO, 2017).

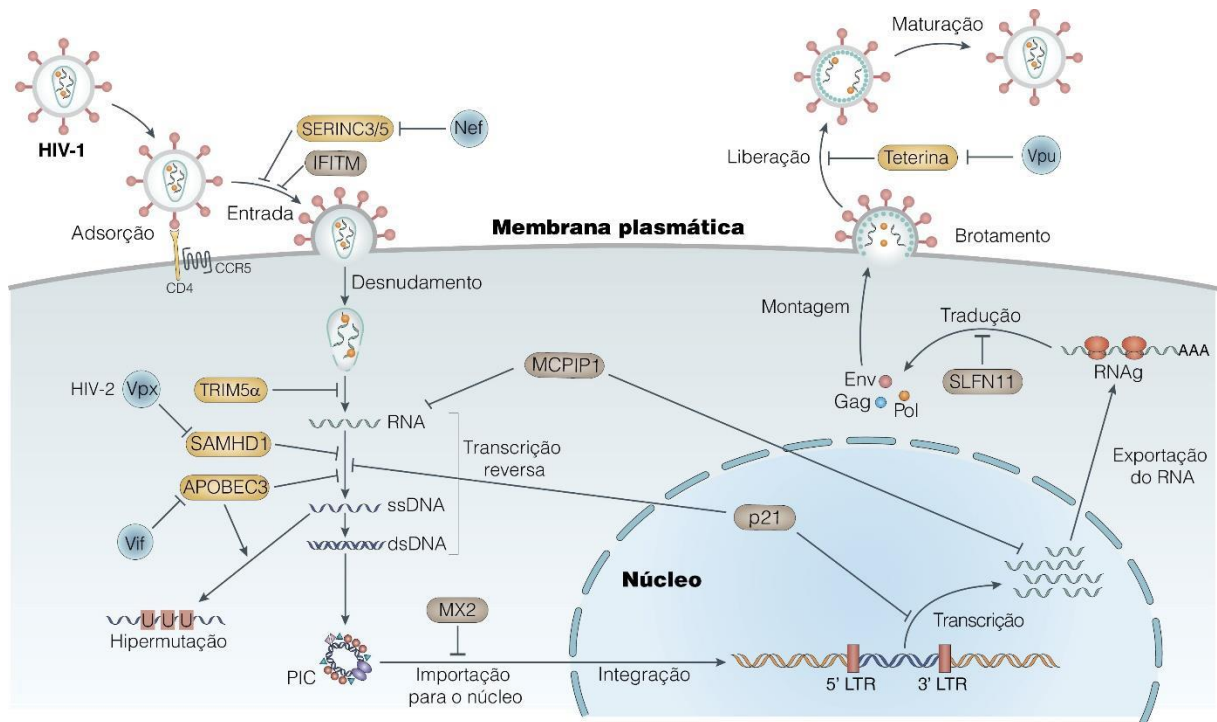


Figura 2: Esquemática do ciclo replicativo do HIV. Adaptado de Barré-Sinoussi *et al.*, 2013 e Doyle *et al.*, 2015.

Uma vez integrado ao genoma hospedeiro, o DNA pró-viral possui capacidade de permanecer latente por meses ou anos, podendo também ser transcrito, originando partículas virais completas que brotarão da membrana celular e estarão capacitadas para a infecção de novas células (BRIONES; DOBARD; CHOW, 2010; FRIEDRICH *et al.*, 2011; GRANDGENETT *et al.*, 2015).

A infecção apresenta, como característica clássica, a depleção dos linfócitos T CD4⁺, com consequente manifestação de doenças definidoras da AIDS, como tuberculose extrapulmonar e toxoplasmose (PAIARDINI; MÜLLER-TRUTWIN, 2013).

Com o estabelecimento da infecção, as células dendríticas (DC) encontradas na mucosa serão as encarregadas da propagação do vírus aos linfonodos, ocorrendo, dessa maneira, a infecção dos linfócitos T CD4⁺. Na membrana celular da DC, encontra-se o receptor do tipo lectina (DC-SIGN, L-SIGN e Siglec-1), onde o vírus se liga e a partir de onde é incorporado, mantendo-se íntegro até a transferência para um linfócito T CD4⁺. Tal transferência é o que configura a infecção, a qual se espalha para os tecidos linfóides e progride por meio de alta viremia e resposta imunológica. A resposta imunológica é acompanhada por soroconversão e elevação da carga viral (CV) em virtude da replicação viral. Dessa maneira, os linfócitos T CD4⁺ (LTCD4) são eliminados. Posteriormente, a fase sintomática avançada é instituída, com

imunodeficiência e surgimento de infecções oportunistas (IZQUIERDO-USEROS *et al.*, 2012; LIMA, 2012).

Os vírus encontram nas células T CD4⁺ do tecido linfóide associado ao intestino (GALT, do inglês *Gut Associated Lymphoid Tissue*) um importante alvo para sua replicação, desencadeando intensa depleção desse grupo celular, possivelmente por apoptose ou morte celular programada. Isto resulta na perda da integridade de barreira da mucosa intestinal, o que permite a translocação de produtos bacterianos e fungos para o sistema circulatório e a promoção da ativação imunológica sistêmica (BRENCHLEY *et al.*, 2004).

Em virtude da ativação imunológica sistêmica, associada à replicação viral no GALT, ocorre depleção contínua de células T CD4⁺, caracterizando um estado de exaustão imunológica, ou seja, incapacidade das células imunológicas em responderem efetivamente à infecção pelo HIV e por outros patógenos oportunistas (GONZALEZ; ZAPATA; RUGELES, 2016).

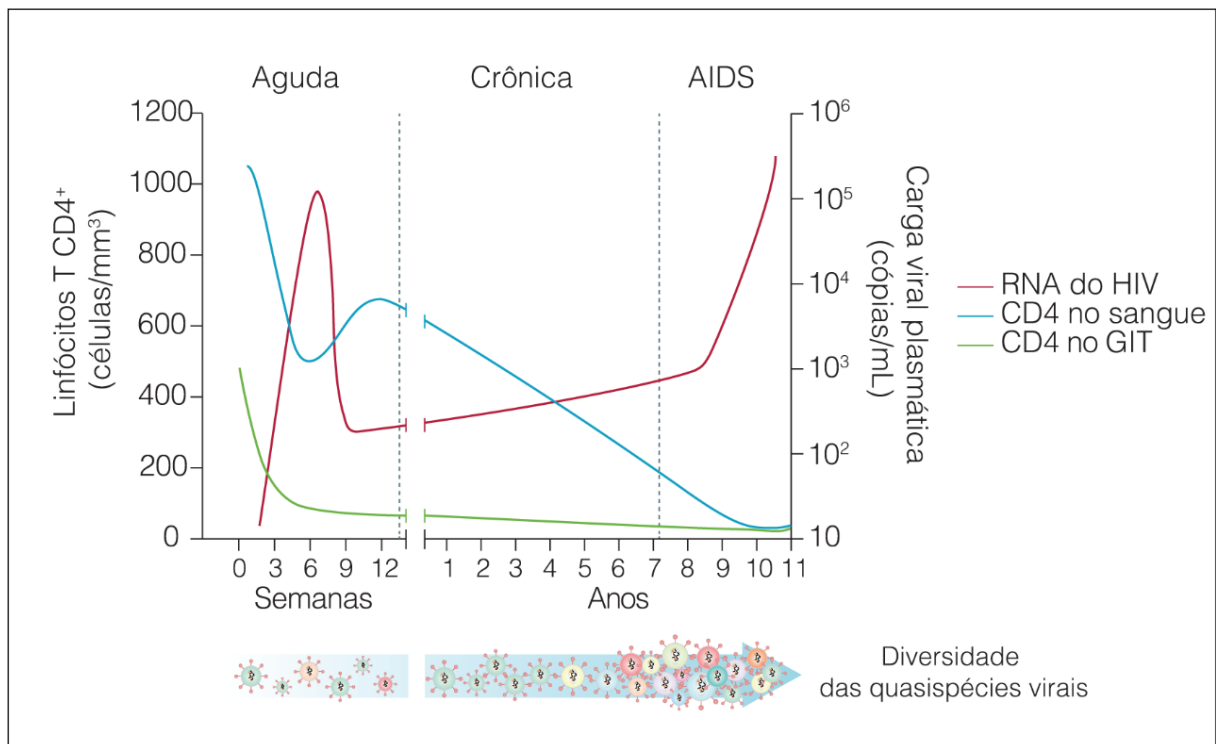


Figura 3: História natural da infecção pelo HIV. A linha vermelha indica mudanças dinâmicas na viremia plasmática, a linha azul nas contagens de células T CD4⁺ no sangue e a linha verde no trato gastrointestinal (GIT) durante a progressão da doença em função do tempo. A viremia plasmática, após a fase aguda da infecção, é reduzida e a contagem de células CD4⁺ é recuperada parcialmente. Com o avanço da fase crônica, o controle imunológico é gradualmente perdido até que o indivíduo entre na fase final da infecção pelo HIV (SIDA). Adaptado de Maartens *et al.*, 2014.

O indivíduo infectado pelo HIV apresenta-se em constante ativação imunológica, instituída principalmente na fase inicial da infecção que, todavia, é incapaz de impedir a replicação viral, uma vez que as células do sistema imunológico não conseguem exercer suas funções efetoras de maneira efetiva por apresentarem alterações funcionais ou em decorrência dos mecanismos evasores desenvolvidos pelo vírus (SHAW *et al.*, 2011).

Além da morte das células T infectadas, induzida pelo vírus, as células T adjacentes não infectadas são também eliminadas por apoptose, provocada por uma série de estímulos, como superexpressão de ligantes de morte (FasL, TNF) e citotoxicidade de proteínas virais solúveis (gp120, *Tat*, *Nef*, e *Vpr*) (WANG *et al.*, 2012).

1.4 Epidemiologia do HIV/aids

Segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS-UNAIDS (2019), em 2019, o número de pessoas vivendo com o HIV no mundo era de 37,9 (32,7 – 44,0) milhões. Foram registradas 1,7 milhão (1,4 milhão–2,3 milhões) de novas infecções pelo HIV. Um total de 24,5 milhões (21,6 milhões–25,5 milhões) de pessoas tiveram acesso à terapia antirretroviral e 770.000 (570 mil – 1,1 milhão) de pessoas evoluíram para óbito em virtude de doenças relacionadas à SIDA no respectivo ano. Desde o início da epidemia, cerca de 74,9 (59,9 – 100) milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 32,0 milhões (23,6 milhões–43,8 milhões) de pessoas morreram por causas relacionadas à SIDA (Figura 4).

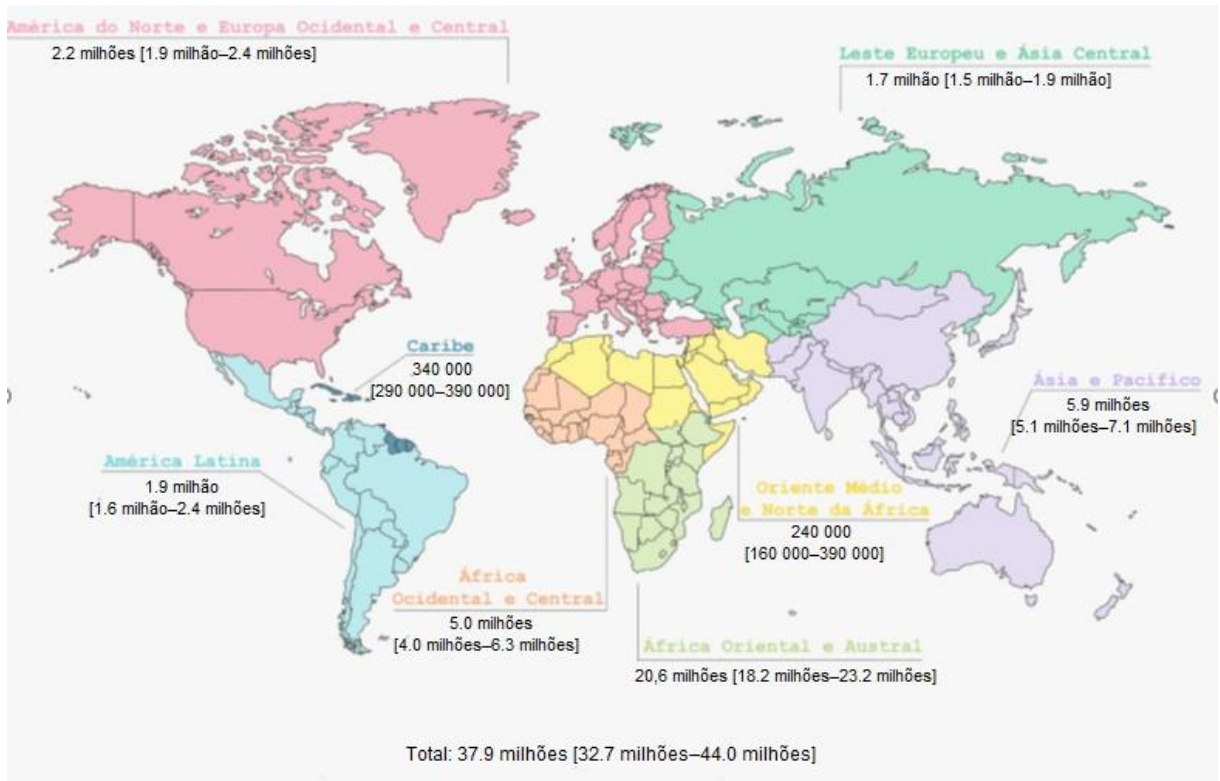


Figura 4: Estimativas globais de pessoas infectadas pelo HIV em 2019. Mapa esquemático elaborado de acordo com as regiões analisadas pela OMS. A cor de cada região e o número estimado de pessoas vivendo com HIV, com os respectivos intervalos de confiança entre colchetes, estão representados na figura. Mapa adaptado a partir de dados da UNAIDS, 2019.

Segundo dados do Boletim Epidemiológico de 2019, em 2018, no Brasil, foram diagnosticados 43.941 novos casos de infecção pelo HIV e 37.161 casos de AIDS, que foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), declarados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), com taxa de detecção de 17,8 por 100.000 habitantes. Para o período de 1980 a junho de 2019, 966.058 casos de AIDS foram detectados no país (BRASIL, 2019).

Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de AIDS no Brasil, que passou de 21,4 por 100.000 habitantes (2012) para 17,8 por 100.000 habitantes em 2018, evidenciando um decréscimo de 16,8%. Observou-se acentuada redução na taxa de detecção desde a recomendação do “tratamento para todos”, implementada em dezembro de 2013 (BRASIL, 2019).

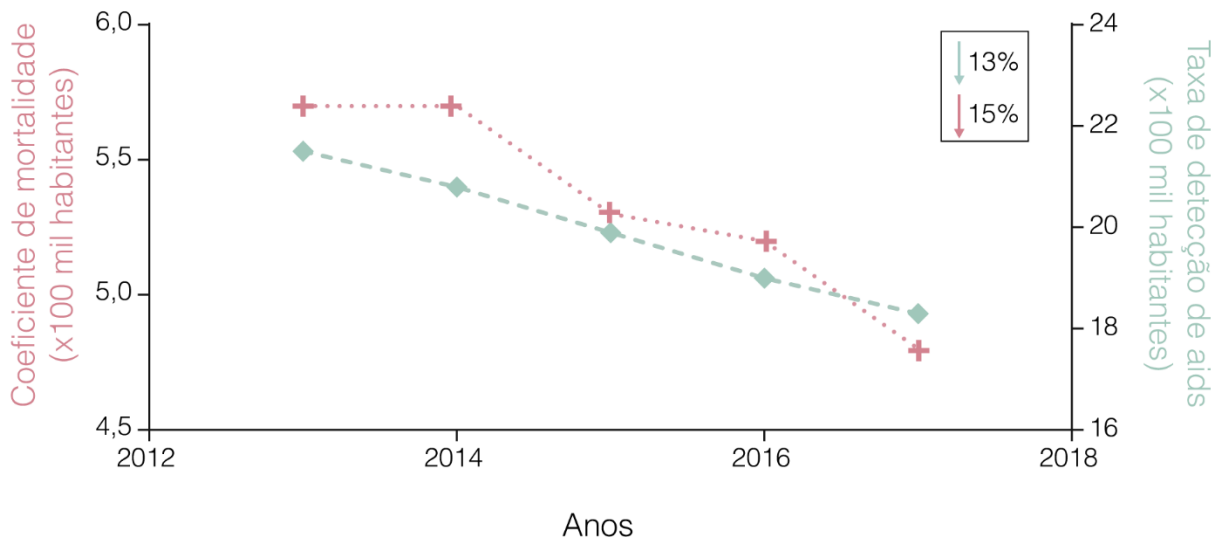


Figura 5: Indicadores epidemiológicos associados a aids no Brasil. Em rosa, está representado o coeficiente de mortalidade e, em verde, a taxa de detecção de SIDA por 100.000 habitantes, no Brasil, entre 2013 e 2017. As mudanças observadas no intervalo estão indicadas na caixa no canto superior direito. Dados do Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2018 (MS, 2018b).

Foram notificadas 125.144 gestantes infectadas pelo HIV no período de 2000 até junho de 2019, das quais 8.621 o foram no ano de 2018, com uma taxa de detecção de 2,9 por 1.000 nascidos vivos. Também em 2018, foram registrados, no SIM, um total de 10.980 óbitos por causa básica SIDA (CID10: B20 a B24), com uma taxa de mortalidade padronizada de 4,4 por 100.000 habitantes. A taxa de mortalidade padronizada sofreu decréscimo de 22,8% entre 2014 e 2018, possivelmente em consequência da recomendação do “tratamento para todos” e da ampliação do diagnóstico precoce da infecção pelo HIV. Dentre os destaques do Boletim de 2019, no que se refere às faixas etárias, observou-se que a maioria dos casos de infecção pelo HIV encontra-se na faixa de 20 a 34 anos, com percentual de 52,7% dos casos (BRASIL, 2019).

Ao se observar a distribuição proporcional dos casos identificados de 2007 até junho de 2019, pode-se constatar uma concentração nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 45,6% e 20,1% do total de casos, respectivamente. As regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste correspondem a 18,3%, 8,7% e 7,3% do total dos casos. Em 2018, a região Norte registrou 5.084 casos, o nordeste, 10.808, o sudeste, 16.586, o sul, 7.838, e o centro-oeste, 3.625 (BRASIL, 2019).

No estado do Espírito Santo, no período de 1985 a dezembro de 2017, foram notificados 14.470 casos de HIV/AIDS, sendo 9.599 do sexo masculino (66,3%) e 4.871 do sexo feminino (33,7%), com 70,8% dos casos devidos à transmissão sexual do HIV. Assim,

apresenta-se uma média de 1.166 novos casos por ano nos últimos quatro anos. A taxa de detecção de HIV no Espírito Santo, no ano de 2017, foi de 31,2 casos para cada 100.000 habitantes. Entre as Macrorregiões de Saúde do estado, ocorreram maiores aumentos na Região Metropolitana (942 casos novos em 2017), com 42,2, e Norte (95 novos casos), com 21,9. Na Região Central, a detecção foi de 14,4 e, na Sul, houve um importante aumento para 17,8 indivíduos com HIV/AIDS por 100 mil habitantes. Os municípios de Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica, São Mateus, Guaçuí, Cachoeiro do Itapemirim, Anchieta, Jaguaré, Nova Venécia e Colatina apresentaram maiores taxas de detecção do HIV/AIDS que o estado, o que pode significar também maior realização de exames e maior número de diagnósticos (SESA, 2018).

1.5 Origem e epidemiologia molecular do HIV

É estimada, pelo menos, a ocorrência de treze eventos de transmissão zoonótica do Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) de primatas não humanos para humanos, tendo tais eventos ocorrido na África Centro-Occidental, originando, dessa maneira, as diferentes linhagens que constituem o HIV-1 e o HIV-2 (KEELE *et al.*, 2006; SHARP; HAHN,2011; D'ARC *et al.*, 2015).

Quatro grupos compõem o HIV-1, M (major), N (non-M, non-O), O (outlier) e P, sendo cada um resultado de um evento de transmissão zoonótica de SIV independente, configurado pela infecção humana a partir de chimpanzés da espécie *Pan troglodytes troglodytes* (SIVcpz-Ptt, grupos M e N) e de gorilas da espécie *Gorilla gorilla* (SIVgor, grupos O e P) (KEELE *et al.*, 2006; VAN HEUVERSWYN *et al.*, 2006; PLANTIER *et al.*, 2009; TAKEHISA *et al.*, 2009; D'ARC *et al.*, 2015).

Os grupos de A a I do HIV-2 foram originados a partir dos outros nove eventos independentes de transmissão zoonótica de SIV de macacos *mangabey* (SIVsmm). No entanto, apenas os grupos A e B do HIV-2 promovem um significativo número de infecções em humanos. Os grupos N, O e P do HIV-1 estão restritos essencialmente à África Central, enquanto o grupo M infecta milhões de pessoas ao redor do mundo, representando, assim, a forma pandêmica do HIV. Já o HIV-2, circula principalmente em países da África Occidental, incluindo Senegal, Guiné, Gâmbia e Cabo Verde (CAMPBELL-YESUFU; GANDHI, 2011; SHARP; HAHN 2011; DE PINAARAUJO *et al.*, 2014; HEMELAAR *et al.*, 2019).

1.6 Terapia antirretroviral (ART)

Do momento da descoberta do HIV até o ano de 1986, as pessoas infectadas eram paliativamente tratadas, com o objetivo de alívio dos sintomas graves da imunodeficiência. O primeiro fármaco antirretroviral (ARV) de eficácia comprovada foi a zidovudina (AZT), aprovada em 1987 pela *Food and Drug Administration* (FDA), surgindo, assim, como estratégia terapêutica promissora. Mesmo sem a capacidade de eliminar o vírus, o fármaco promovia efeitos na recuperação imunológica dos indivíduos infectados, levando ao controle da infecção. Em tal circunstância, o restabelecimento dos níveis de células T CD4⁺ era efetivado em consequência da diminuição da taxa de transmissão da infecção, sendo as respostas imunológicas melhoradas a longo prazo. Em decorrência da introdução da zidovudina, houve ainda redução de morbidade e mortalidade, transformando-se um agravo potencialmente letal em uma doença crônica tratável e controlável. O diagnóstico e o tratamento precoces da população infectada podiam, desde então, garantir o controle da infecção por HIV (LEITE, 2011; BAROUCH; DEEKS, 2014; KAZANJIAN, 2014; MOYO *et al.*, 2015).

No início da década de 1990, fármacos da classe dos inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI) foram desenvolvidos – didanosina, zalcitabina e estavudina, os quais também possuíam capacidade de prolongar a vida dos pacientes, mas apresentavam reações adversas variadas e uma efetividade que não ultrapassava os primeiros anos após as manifestações de imunodeficiência (PALMISANO; VELLA, 2011).

O primeiro antirretroviral da classe dos inibidores de protease (IP) – saquinavir foi desenvolvido em 1995 e, em 1996, o primeiro inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI), a nevirapina. A partir de então, fármacos de diferentes classes foram disponibilizados, iniciado-se, assim, a era da terapia antirretroviral de alta potência (HAART, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*). A HAART resulta da combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação, que, em conjunto, são capazes de aumentar a contagem de TCD4 e reduzir a replicação viral, possibilitando a obtenção de níveis indetectáveis de vírus circulante (KAZANJIAN, 2014).

A terapia antirretroviral configura-se como única alternativa de supressão da replicação viral e progressão da infecção pelo HIV, sendo também, utilizada atualmente como estratégia

terapêutica na prevenção da transmissão do vírus (PAU; GEORGE, 2014; COHEN *et al.*, 2016).

Diferentes antirretrovirais têm sido aprovados pela agência americana de regulação FDA ao longo dos anos, desde os primeiros casos de infecção pelo HIV-1, e estão disponíveis para o tratamento dos indivíduos infectados (FDA, 2018). O tratamento antirretroviral (TARV) pode ser constituído a partir de opção entre 22 medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil, sendo essas drogas divididas em seis principais classes em razão de seus mecanismos de ação: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (do inglês, *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors* – NRTI), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (do inglês, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*– NNRTI), inibidores de protease (do inglês, *protease inhibitors* - PI), inibidores de integrase (do inglês, *integrase inhibitors*– IIN), inibidores de fusão (do inglês, *fusion inhibitors*– FI) e antagonistas do correceptor CCR5 (ARTS; HAZUDA, 2012; TANG, 2012; GÜNTHARD, 2014; BANDEIRA, 2017).

No Brasil, os principais esquemas de TARV são padronizados pelo Ministério da Saúde, Departamento DST/AIDS. O esquema de primeira linha utilizado em 2014 compreendia dois NRTI (tenofovir + lamuvidina) e um NNRTI (efavirenz), mas também existiam os esquemas de segunda e terceira linha para a população que apresentasse intolerância ou resistência ao esquema de primeira linha (BRASIL, 2014).

Desde fevereiro de 2017, uma nova proposta de tratamento de primeira linha foi adotada no país, representada pela associação de dois NRTI – lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) – com o IIN – dolutegravir (DTG), primeiramente oferecido aos pacientes que iniciaram a TARV pela primeira vez e, em seguida, recomendado universalmente. Para a OMS (Organização Mundial da Saúde), esse novo protocolo é o mais indicado para o tratamento de HIV/AIDS e o Brasil adotou essa estratégia como forma de oferecer maior efetividade ao tratamento no contexto do SUS (BRASIL, 2018).

Além do tratamento clássico, o Brasil foi um dos pioneiros no uso de medidas de prevenção, oferecendo gratuitamente a profilaxia pré (PrEP) e pós - exposição (PEP). A PrEP, composta pelos medicamentos TDF e entricitabina (FTC), é uma maneira adicional de prevenção para pessoas não infectadas pelo HIV, mas que apresentam risco potencial de adquirir a infecção. A PEP, por sua vez, é composta pelos medicamentos TDF + 3TC+ DTG,

sendo indicada às pessoas que foram potencialmente expostas ao HIV nas últimas 72 horas (BRASIL, 2018).

A diminuição da carga viral (CV) e o aumento da contagem de linfócitos T CD4⁺ vieram em decorrência da introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), acarretando diminuição das interações e da transmissão do HIV. Para determinar a eficácia imunológica do esquema terapêutico, deve ser realizada a avaliação laboratorial da contagem de linfócitos T CD4⁺ e da CV (CASOTTI, 2011; AMOROSO, 2012; RYOM, 2016).

Os IIN têm se tornado referência para a TARV após as principais diretrizes internacionais tê-los elegido como classe preferencial para compor a primeira linha de tratamento. Essa mudança de escolha na terapêutica antirretroviral iniciou-se nos primeiros meses de 2015, quando houve as atualizações das recomendações do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*U.S. Department of Health and Human Services*), estabelecendo-se que apenas esquemas baseados em IIN ou PI reforçado com ritonavir (PI/r) fossem recomendados para início da TARV. Por se tratar de uma droga com perfil favorável de segurança e por apresentar eficácia virológica com grande barreira genética, poucas interações e baixas taxas de interrupção de tratamento, a partir de 2016, o DTG passou a ser recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como alternativa em primeira linha de tratamento para pessoas vivendo com HIV e AIDS (PVHA) (BRITES, 2016).

Estudos indicam que 80% dos indivíduos atingem sucesso virológico, ou seja, carga viral plasmática inferior a 50 cópias/ml após um ano de uso regular de TARV. Dentre esses, há os que alcançam sucesso imunológico, definido como o incremento de 20% dos níveis de linfócitos T CD4⁺ (CUMMINS; BADLEY, 2014; DESVARIEUX *et al.*, 2013).

Entretanto, há estudos que indicam que entre 5% e 30% dos pacientes em tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART) não apresentam melhora significativa das contagens de células T CD4⁺ após terapia efetiva e obtenção de sucesso virológico. Esta restauração imunológica incompleta, também definida como resposta imunológica inadequada (IIR), está associada ao aumento da morbimortalidade. Em discordância, pacientes com resposta imunológica completa (contagem de células T CD4⁺ acima de 500 células/mm³) podem apresentar taxa de mortalidade idêntica a da população geral. Os mecanismos que explicam essa recuperação imunológica inadequada em pacientes com sucesso virológico continuam pouco compreendidos (GAARDBO, 2012; RODGER, 2013; SAISON, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

A terapia antirretroviral de alta eficácia constitui-se em grande avanço científico. A partir de 2013, ocorreu, no Brasil, a recomendação de início de tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) após o diagnóstico, independentemente da contagem de TCD4 ou estágio clínico da infecção, aderindo à estratégia “Tratamento como Prevenção” (TasP, do inglês *Treatment as Prevention*), sendo que a contagem TCD4 basal constitui um importante fator prognóstico em relação a SIDA e morte. Além disso, o início precoce do tratamento estaria relacionado a uma maior probabilidade de supressão viral e a uma maior elevação da contagem de células TCD4 quando comparadas àquelas nos quais o tratamento é iniciado com valores de TCD4 mais baixos. A CV é o marcador recomendado para o monitoramento da adesão e do sucesso terapêutico. A CV aos seis meses é um marcador da resposta inicial ao tratamento, e a falha em alcançar sua supressão constitui importante fator prognóstico para desfechos desfavoráveis. Diversos guias e protocolos internacionais recomendam o uso de inibidores da integrase como droga de primeira linha, sendo o dolutegravir a droga de escolha. Vários ensaios clínicos demonstraram maior eficácia, tolerabilidade e segurança deste medicamento. Diante do exposto e dos grandes questionamentos referentes à efetividade do tratamento antirretroviral, faz-se necessário avaliar a mudança na efetividade do esquema terapêutico após a adoção dos inibidores da integrase como estratégia para a primeira linha de tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes em terapia antirretroviral na unidade dispensadora de medicamentos do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – UDM/HUCAM antes e depois da instituição do DTG como primeira linha de tratamento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características clínicas (carga viral e contagem de TCD4) de pacientes em tratamento antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos do HUCAM;
- b) Descrever as características epidemiológicas de pacientes em tratamento antirretroviral na Unidade Dispensadora de Medicamentos do HUCAM;
- c) Verificar a efetividade do tratamento antirretroviral antes e depois da introdução do DTG.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo de coorte retrospectiva com base em dados secundários obtidos do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM OPERACIONAL) e Sistema de controle de exames laboratoriais (SISCEL) de pacientes iniciantes em terapia antirretroviral atendidos na Unidade Dispensadora de Medicamentos do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UDM/HUCAM, com o objetivo de avaliar o perfil clínico e epidemiológico antes e depois da introdução do DTG como terapêutica de primeira linha.

Foram incluídos, no estudo, indivíduos maiores de 18 anos, soropositivos para o HIV, em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), de ambos os sexos. Foram excluídos os indivíduos que abandonaram o tratamento, que apresentaram intolerância aos antirretrovirais, que foram cadastrados em condição clínica grave, que estavam em tratamento com DTG por um período inferior a seis meses no momento do início da pesquisa e os pacientes abordados com DTG como forma de resgate terapêutico.

Foram comparados dois grupos: pacientes em uso de DTG há pelo menos seis meses (tempo necessário para que ocorra ou não resposta imunológica) no momento do início do estudo e pacientes tratados previamente à introdução do DTG, acompanhados no ambulatório antes da instituição desta droga como primeira linha terapêutica. Dessa forma, foi realizada a análise do perfil clínico e epidemiológico, a partir de dados coletados retrospectivamente.

Foram utilizadas como fonte de dados, neste estudo, os seguintes sistemas de informação, o SICLOM e o SISCEL. Esses são sistemas nacionais, geridos pelo Ministério da Saúde e subordinados ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais (DIAHV/MS). Eles compartilham um mesmo sistema de cadastro, gerando um código identificador único por indivíduo HIV positivo cadastrado. Esse sistema de cadastro gera um “banco de dados de cadastro”, onde constam as informações pessoais e sociodemográficas dos indivíduos preenchidas uma única vez e atualizadas quando necessário.

Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM)

Criado em 1997, o SICLOM tem por objetivo ordenar o controle logístico de estoque de medicamentos destinados ao tratamento de indivíduos HIV positivos em todo o território nacional, independentemente da fonte de financiamento do serviço de atendimento do paciente (rede pública ou privada). As unidades dispensadoras de medicamentos são as responsáveis pelo preenchimento contínuo de informações que alimentam o sistema. Essas informações são de extrema importância, pois auxiliam na previsão de necessidade de aquisição e de envios de medicamentos antirretrovirais (ARV) para estados e municípios.

Atualmente, o SICLOM possui três módulos: o gerencial, o operacional e o de registro de óbitos. No “módulo gerencial”, dados agregados sobre os medicamentos dispensados são registrados em uma espécie de controle de estoque, sem quaisquer informações sobre os pacientes. No “módulo operacional”, todos os indivíduos em TARV de uma dada UDM são cadastrados e cada dispensa é registrada com informações detalhadas, incluindo o código de cadastro do indivíduo, o esquema terapêutico dispensado, a UDM e a data da dispensa. No final do ano de 2015, cerca de 95% (756 de 797) das UDM tinham o “módulo operacional” implantado.

Sistema de controle de exames laboratoriais (SISCEL)

No ano 2000, foi criado o SISCEL, cuja finalidade é controlar a gestão do pagamento dos laboratórios executores de exames de CD4 e carga viral de indivíduos HIV positivos cobertos pelo SUS. Nesse sistema, são gerados dois bancos de dados, tendo como unidade de registro o exame realizado: um para os exames de CD4 e um para os exames de carga viral. Para cada exame, são coletados dados diversos (o código de registro do indivíduo, os estabelecimentos solicitante e executor, o resultado e as datas de solicitação, coleta e resultado do exame). O país dispõe de uma ampla rede de laboratórios credenciados para quantificação de CD4 e de carga viral no âmbito do SUS. Os recursos financeiros são repassados aos laboratórios mediante registro do exame no SISCEL. Dessa maneira, o SISCEL apresenta excelente cobertura dos indivíduos em monitoramento laboratorial pelo SUS. Já os indivíduos HIV positivos em acompanhamento laboratorial na rede privada, não são captados por este sistema.

4.2 LOCAL DA PESQUISA

O presente estudo foi realizado na Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM), localizada no Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes. A UDM é responsável por uma média de 2.500 atendimentos anuais. As Unidades Dispensadoras de Medicamentos estão distribuídas em todas as regiões do país, nos serviços que prestam atendimento aos pacientes HIV positivos. As unidades têm como atribuição o desenvolvimento de ações orientadas ao medicamento como guarda, conservação, controle e armazenamento, e outras voltadas ao paciente, como a dispensação e a orientação em relação à utilização do medicamento.

O ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM) está localizado no município de Vitória, no estado do Espírito Santo. É um centro de referência para o atendimento dos pacientes com HIV/AIDS. Em 2018, o ambulatório foi responsável por cerca de 50% dos atendimentos de pacientes em uso de HAART no estado (segundo estimativas da UDM/HUCAM).

O ambulatório conta com uma equipe constituída por infectologistas, enfermeiros, assistente social, técnicos de enfermagem e farmacêutico. Cada paciente tem seu médico de referência, responsável pela assistência em cada consulta.

Os antirretrovirais são disponibilizados gratuitamente pelo SUS e incluídos nos esquemas vigentes no Brasil, desde 1996. O governo federal é o responsável pelo financiamento e o Ministério da Saúde é responsável pelas aquisições e distribuição para os estados (e, destes, para os municípios).

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes portadores de HIV em tratamento antirretroviral e em acompanhamento na UDM-HUCAM no período de 2011 a 2018.

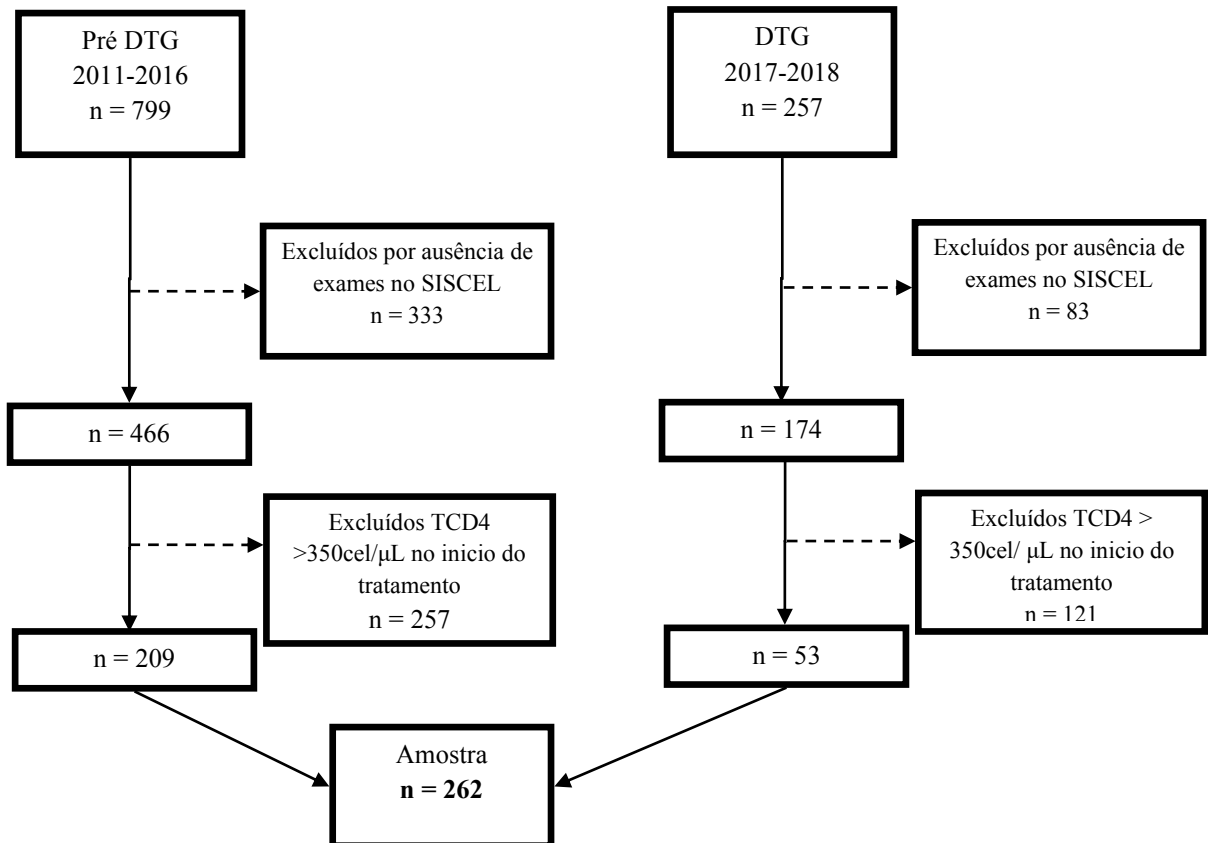


Figura 6: Fluxograma de seleção da população do estudo.

4.4 PERÍODO DA COLETA DE DADOS

Dois anos a partir do ano de 2018.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Idade maior ou igual a 18 anos;
- b) Acompanhamento ambulatorial no HUCAM;
- c) Tempo de tratamento com DTG superior a seis meses no momento do início da pesquisa
- d) Contagem de células TCD4 abaixo de 350 céls/μL no início do tratamento.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Abandono do tratamento;
- b) Intolerância aos antirretrovirais;
- c) Condição clínica grave;
- d) Pacientes abordados com DTG como forma de resgate terapêutico.

4.7 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Além dos dados sociodemográficos constantes nas bases de cadastro, foram utilizados outros dados das demais bases para constituição das variáveis descritas a seguir:

Variáveis Sociodemográficas

- a) Sexo: masculino ou feminino. A informação estava presente em todas as fontes de dados consultadas;
- b) Idade: calculada no SISCEL/SICLOM de forma automática a partir do ano de nascimento informado no momento do cadastro, sendo apresentada nos resultados com média e desvio padrão;
- c) Raça/cor: a variável raça/cor é autodeclarada no SISCEL/SICLOM e nos prontuários médicos, sendo categorizada em dois grupos, branca e não branca (parda, preta, não informado);
- d) Naturalidade: por haver grande número de municípios cadastrados, a naturalidade foi categorizada em dois grupos, do Espírito Santo (ES) e fora do Espírito Santo;
- e) Estado civil: a informação referente ao estado civil foi categorizada em dois grupos, casado e não casado (divorciado, solteiro, união estável, viúvo e não informado);
- f) Escolaridade: a escolaridade do paciente é informada no SISCEL/SICLOM e nos prontuários médicos, tendo sido categorizada em dois grupos, de nível alto de escolaridade, o que inclui 8 a 11 anos de ensino e 12 e mais anos de ensino, e de nível baixo de escolaridade, incluindo nenhuma escolaridade, um a três anos de ensino e quatro a sete anos de ensino;
- g) Município de residência: por haver grande número de municípios cadastrados, a localização da residência foi categorizada em dois grupos, região metropolitana e interior (para municípios que não fazem parte da região metropolitana de Vitória).

Variáveis Clínicas (TCD4 e carga viral)

- a) Carga viral inicial (CVi): esta variável foi definida como a CV mensurada no início do tratamento antirretroviral;
- b) TCD4 inicial (TCD4i): esta variável foi definida como o CD4 mensurado no início do tratamento antirretroviral.

Resposta virológica e imunológica aos seis meses de TARV

- a) Carga viral final (CVf): esta variável foi operacionalizada pela mensuração da CV em seis meses, definida como a CV após o início do tratamento. O Ministério da Saúde por meio de protocolo preconiza que a resposta virológica ao tratamento, com intuito de avaliar sucesso ou falha terapêuticos, seja mensurada seis meses após o início do tratamento antirretroviral (Ministério da Saúde, 2013), sendo este considerado o tempo suficiente para que os indivíduos HIV positivos atinjam a supressão, em caso de adesão adequada. Entretanto, estudos demonstram que a maioria das pessoas respondem ao tratamento e atingem a supressão antes disto (ESHLEMAN *et al.*, 2017).
- b) TCD4 final (TCD4f): esta variável foi operacionalizada pela mensuração de TCD4 após seis meses do início do tratamento.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas contínuas foram sintetizadas em suas medidas de posição central e de variabilidade, média e desvio padrão, para o caso de ter havido adequação ao modelo de Gauss ou mediana e distância interquartilica, para o caso de não ter havido adequação ao referido modelo. As variáveis categóricas foram apresentadas na forma de suas frequências absolutas e relativas.

O teste do qui-quadrado foi usado para comparação de variáveis categóricas, exceto quando houvesse frequências esperadas menores do que cinco, quando seria usado o teste exato de Fisher (duas categorias) ou a razão da máxima verossimilhança (mais de duas categorias).

Para variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de "Student" (dois grupos) ou o teste ANOVA (mais de dois grupos), em caso de adequação ao modelo de Gauss. Em caso de variáveis contínuas em distribuições não gaussianas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney (dois grupos) ou o teste de Kruskal-Wallis (mais de dois grupos).

A análise multivariada foi efetuada por meio de regressão logística binária, com a medida de associação representada pela razão das chances (OR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 20 (IBM). No modelo de regressão logística binária, foi utilizado o método *enter* para todas as variáveis com um valor de $p < 0,2$ no modelo de análise bivariada. As variáveis que se ajustaram bem ao modelo foram aquelas que preenchiam os requisitos para a regressão logística: ser independente, com p -valor $< 0,2$ na análise bivariada, ter valor nas células das tabelas cruzadas maior ou igual a um e não ter mais de 20% de células com valores abaixo de cinco. Não foram incluídas, no modelo, as variáveis cuja frequência de informações ausentes tivesse ultrapassado 10% da amostra.

4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo configura-se como pesquisa de coorte retrospectiva que utilizou exclusivamente fontes de dados secundários, ou seja, informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais ou demais fontes de dados, e informações clínicas disponíveis na instituição, sem previsão de utilização de material biológico. As informações coletadas foram analisadas e manuseadas de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa, uma vez que os resultados decorrentes do estudo são apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes. Trata-se de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante da pesquisa. Consequentemente, não houve adição de riscos ou prejuízos ao seu bem-estar.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo se comprometeram, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes dele apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS N° 466/12 e suas complementares no que diz respeito a sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo em 12 de agosto de 2018, sob o número de registro 2.815.123.

5. RESULTADOS

No presente estudo, foram analisados 262 indivíduos em tratamento antirretroviral divididos em dois grupos: o grupo em uso de TARV prévio à introdução do DTG (209 pacientes), cadastrado nos anos de 2011 a 2016, e o grupo dos indivíduos em uso de DTG (53 pacientes), cadastrado nos anos de 2017 a 2018.

Em relação ao grupo prévio ao DTG, houve predomínio de sexo masculino (141; 67,5%), cor/raça não branca (127; 60,3%), naturalidade no estado do Espírito Santo (155; 74,2%) e estado civil na categoria de não casado (178; 85,2%). Em relação à escolaridade, 124 (59,3%) apresentaram nível alto de ensino. A média de idade apresentada por este grupo foi de $44,2 \pm 11,8$ anos (média \pm desvio padrão) (IC 95% 42,5-45,9) (Tabela 1).

Em relação ao grupo DTG, também houve predomínio do sexo masculino (37; 69,8%), cor/raça não branca (41; 77,4%), naturalidade no estado do Espírito Santo (39; 73,6%) e estado civil não casado (47; 88,7%). Em relação à escolaridade, 27 (50,9%) apresentaram nível alto de ensino. A média de idade deste grupo foi de $40,7 \pm 14$ anos (IC 95% 37,2-44,5).

Quando analisada a contagem de linfócitos TCD4 inicial ao tratamento antirretroviral (TCD4i), 125 indivíduos (47,7%) da amostra geral apresentaram TCD4i menor ou igual a 200 células/ μ L, sendo que o grupo prévio ao DTG apresentou 95 indivíduos (45,5%) com TCD4i menor ou igual a 200 células/ μ L e o grupo DTG apresentou 30 indivíduos (56,6%) na mesma faixa de TCD4i ($p = 0,15$). A mediana encontrada para a TCD4i foi de 218 células/ μ L (distância interquartilica - IQR: 89,5-299) para o grupo prévio e 173 células/ μ L (IQR: 68,5-297) para o grupo DTG, com $p = 0,42$. Em relação à contagem de linfócitos TCD4 final (TCDf), o grupo prévio apresentou uma média de $332,8 \pm 198,3$ células/ μ L e o grupo DTG apresentou uma média de $319,4 \pm 182,7$ células/ μ L ($p = 0,66$).

Para o grupo prévio ao DTG, a mediana da carga viral inicial (CVi) foi de 33.850 cópias/ml (IQR: 2.223,5-163.467,5), enquanto para o grupo em uso de DTG, a mediana foi de 95.737 (IQR: 2.149,5-323.158,5), $p = 0,09$. O grupo prévio ao dolutegravir apresentou, para a carga viral final (CVf), mediana de 58 cópias/ml (IQR 40-370,5). Já o grupo DTG, apresentou mediana 0 (IQR: 0-61,5), $p = 0,001$.

Sessenta indivíduos da amostra geral (22,9%) apresentaram contagem de carga viral em níveis indetectáveis. Nos grupos, tal frequência foi de 32 (15,3%) para o grupo prévio ao DTG e 28

(52,8%) para o grupo DTG ($p = 0,001$, OR = 6,2, IC 95% 3,2-11,9). Assim, a probabilidade de ocorrência de carga viral indetectável revelou-se seis vezes maior para os indivíduos em uso de DTG, quase dez vezes na análise multivariada (Tabela 2).

Em relação à resposta imunológica discordante, no grupo prévio ao DTG, havia 18 indivíduos (8,6%) com tal resposta. Já o grupo DTG, apresentou 15 indivíduos (23,8%) que desenvolveram resposta imunológica discordante (p -valor $< 0,001$, OR = 0,24, IC 95% 0,11-0,51). Portanto, a probabilidade de resposta discordante foi menor no grupo prévio ao DTG (Tabela 3).

Tabela 1. Características Clínicas e Sociodemográficas

Indivíduos iniciantes em TARV no período de 2011 a 2018

	Pré-DTG (n=209 ^a) n (%)	DTG (n=53 ^a) n (%)	p-valor ^b	OR	IC 95%
Sexo^b			0,74	1,11	0,58-2,14
Masculino	141 (67,5)	37 (69,8)			
Feminino	68 (32,5)	16 (25,8)			
Raça^b			0,02	2,25	1,11-4,53
Branca	83 (39,7)	12 (26,6)			
Nãobranca	127 (60,3)	41 (77,4)			
Naturalidade^b			0,932	0,97	0,49-1,92
ES	155 (74,2)	39 (73,6)			
Fora do ES	54 (25,8)	14 (26,4)			
Estado civil^b			0,43	1,36	0,54-3,46
Casado	31 (14,8)	6 (11,3)			
Nãocasado	178 (85,2)	47 (88,7)			
Escolaridade^b			0,27	0,71	0,39-1,3
Alta	124 (59,3)	27 (50,9)			
Baixa	85 (40,7)	26 (49,1)			
Residência^b			0,14	1,67	0,84-3,32
Região metropolitana	169 (80,9)	38 (71,7)			
Interior	40 (19,1)	15 (28,3)			
Zona^b			0,09	0,54	0,26-1,1
Urbana	175 (83,7)	39 (73,6)			
Rural	34 (16,3)	14 (26,4)			
Carga viral inicial (CVi) ^c	Mediana: 33.850 (IQR: 2.223,5-163.467,5)	Mediana: 95.737 (IQR: 2.149,5-323.158,5)	0,09	-	-
Carga viral final(CVf) ^c	Mediana: 58 (IQR: 40-370,5)	Mediana: 0 (IQR: 0-61,5)	< 0,001	-	-
T CD4 inicial (TCD4i) ^c	Mediana: 218 (IQR: 89,5-299)	Mediana: 173 (IQR: 68,5-297)	0,42	-	-
T CD4 final (TCDf) ^d	Média: 332,8±198,3	Média: 319,4±182,7	0,69	-	-

Nota, n., número; TARV, tratamento antiretroviral; DTG, dolutegravir. OR, razão das chances; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; ^avalores totais da amostra; Dados contínuos foram apresentados como média ± desvio padrão e mediana com distância interquartilica (IQR). ^bO teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, o mais apropriado. ^cPara distribuições não-normais, foi utilizado o teste *Mann-Whitney*. ^dteste t de *Student* foi utilizado para comparação de distribuições normais entre os dois grupos. Raça - pré DTG: branca 83 (39,7%), parda 91 (43,5%), preta 19 (9,1%), não informada 16 (7,7%). Raça-DTG: branca 12 (22,6%), parda 25 (47,2%), preta 11 (20,8%), não informada 5 (9,4%), p = 0,03. Naturalidade Espírito Santo: Afonso Cláudio, Alegre, Alfredo Chaves, Anchieta, Aracruz, Baixo Guandu, Barra de São Francisco, Bom Jesus do Norte, Cachoeiro de Itapemirim, Cariacica, Castelo, Colatina, Conceição do Castelo, Domingos Martins, Ecoporanga, Fundão, Governador Lindenberg, Guaçuí, Guarapari, Ibatiba, Itaguaçu, Itapemirim, Iúna, Joao Neiva, Linhares, Montanha, Nova Venécia, Pancas, Pinheiros, Santa Leopoldina, Santa Maria de Jetibá, Santa Teresa, São Gabriel da Palha, São Mateus, Serra, Venda Nova do Imigrante, Viana, Vila Velha, Vitória. Naturalidade fora do Espírito Santo: Aimorés-MG, Aiuaba-CE, Aracaju-SE, Ataleia-MG, Barreiras-BA, Belo Horizonte-MG, Brasília-DF, Camacan-BA, Campos dos Goytacases-RJ, Canavieiras-BA, Cataguases-MG, Chalé-MG, Conselheiro Pena-MG, Fortaleza-CE, Governador Valadares-MG, Guarulhos-SP, Ibirapua-BA, Ipatinga-MG, Itamaraju-BA, Itanhomi-MG, Itapebi-BA, Itaperuna-RJ, Lajinha-MG, Limeira de Mantena-MG, Macaé-RJ, Magé-RJ, Mantena-MG, Mascote-BA, Medeiros Neto-BA, Moçambique, Mucurici-BA, Muriaé-MG, Nacip Raydan-MG, Nanaçu-BA, Niterói-RJ, Nova Iguaçu-RJ, Nova Viçosa-BA, Paracatu-MG, Paripiranga-BA, Prado-BA, Recreio-MG, Recife-PE, Resplendor-MG, Rio de Janeiro-RJ, Santana do Jacaré-MG, São Paulo-SP, Serra dos Aimores-MG, Teixeira de Freitas-BA, Tumiritinga-MG, Tupã-SP, Ubaitaba-BA. Estado civil - pré-DTG: divorciado 14 (6,7%), solteiro 106 (50,7%), união estável 17 (8,1%), viúvo 11 (5,3%), não informado 30 (14,4%). Estado civil - DTG: divorciado 8 (15,1%), solteiro 32 (60,4%), união estável 1 (1,9%), não informado 6 (11,3%). Escolaridade pré-DTG: nenhuma - 2 (1%), 1 a 3 anos - 10 (4,8%), 4 a 7 anos - 42 (20,1%), 8 a 11 anos - 84 (40,2%), 12 e mais anos - 40 (19,1%), não informado - 31 (14,8%). Escolaridade DTG: nenhuma - 2 (3,8%), 1 a 3 anos - 4 (7,5%), 4 a 7 anos - 13 (24,5%), 8 a 11 anos - 15 (28,3%), 12 e mais anos - 12 (22,6%), não informado - 7 (13,2%).

Tabela 2. Desfecho Carga viral final (CVf)

	Indetectável (n=60 ^a) n (%)	Detectável (n=202 ^a) n (%)	p- valor ^c	OR	IC 95%	Análise multivariada		
						p-valor	OR	IC 95%
Sexo^b			0,1	0,57	0,69-2,47	0,046	2,15	1,01-4,55
Masculino	46 (76,7)	132 (65,3)						
Feminino	14 (23,3)	70 (34,7)						
Raça^b			0,08	0,57	0,3-1,07	0,5	1,27	0,63-2,58
Branca	16 (26,7)	79 (39,1)						
Não-branca	44 (73,7)	123 (60,9)						
Naturalidade^b			0,42	1,3	0,69-2,47			
ES	42 (70)	152 (75,2)						
Fora do ES	18 (30)	50 (24,8)						
Estado civil^b			0,82	1,1	0,49-2,48			
Casado	9 (15)	28 (11,3)						
Outros	51 (85)	174 (86,1)						
Escolaridade^b			0,47	0,8	0,45-1,45			
Alta	37 (61,7)	114 (66,4)						
Baixa	23 (38,3)	88 (43,6)						
Residência^c			0,88	0,95	0,47-1,91			
Região metropolitana	47 (78,3)	160 (79,2)						
Interior	13 (21,7)	42 (20,8)						
Zona^b			0,99	1	0,47-2,1			
Urbana	49 (81,7)	165 (81,7)						
Rural	11 (18,3)	37 (18,3)						
Carga Viral Inicial								
Mediana ^c	22.349	51.766,5	< 0,001	-	-	0,03	Ind	Ind
Distância interquartilica ^c	80,8 – 120.021,7	6.965 – 217.407						
Grupos^c			< 0,001	6,2	3,2-11,9	< 0,01	9,6	4,46-20,67
Pré DTG	32 (53,3)	177 (87,6)						
DTG	28 (46,7)	25 (12,4)						

Nota, n., número; TARV, tratamento antiretroviral; DTG, dolutegravir. OR, razão das chances; IC 95%, intervalo de confiança de 95%;^avalores totais da amostra; Dados contínuos foram apresentados como média ± desvio padrão e mediana com distância interquartilica (IQR).^bO teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, o mais apropriado.^cPara distribuições não-normais, foi utilizado o teste *Mann-Whitney*.^dO teste t de *Student* foi utilizado para comparação de distribuições normais. Raça pré - DTG: branca 83 (39,7%), parda 91 (43,5%), preta 19 (9,1%), não informada 16 (7,7%). Raça - DTG: branca 12 (22,6%), parda 25 (47,2%), preta 11 (20,8%), não informada 5 (9,4%) p = 0,03. Naturalidade Espírito Santo: Afonso Cláudio, Alegre, Alfredo Chaves, Anchieta, Aracruz, Baixo Guandu, Barra de São Francisco, Bom Jesus do Norte, Cachoeiro de Itapemirim, Cariacica, Castelo, Colatina, Conceição do Castelo, Domingos Martins, Ecoporanga, Fundão, Governador Lindenberg, Guaçuí, Guarapari, Ibatiba, Itaguaçu, Itapemirim, Iúna, Joao Neiva, Linhares, Montanha, Nova Venécia, Pancas, Pinheiros, Santa Leopoldina, Santa Maria de Jetibá, Santa Teresa, São Gabriel da Palha, São Mateus, Serra, Venda Nova do Imigrante, Viana, Vila Velha, Vitória. Naturalidade fora do Espírito Santo: Aimorés-MG, Aiuba-CE, Aracaju-SE, Ataleia-MG, Barreiras-BA, Belo Horizonte-MG, Brasília-DF, Camacan-BA, Campos dos Goytacases-RJ, Canavieiras-BA, Cataguases-MG, Chalé-MG, Conselheiro Pena-MG, Fortaleza-CE, Governador Valadares-MG, Guarulhos-SP, Ibirapua-BA, Ipatinga-MG, Itamaraju-BA, Itanhomi-MG, Itapebi-BA, Itaperuna-RJ, Lajinha-MG, Limeira de Mantena-MG, Macaé-RJ, Magé-RJ, Mantena-MG, Mascote-BA, Medeiros Neto-BA, Moçambique, Mucurici-BA, Muriaé-MG, NacipRaydan-MG, Nanaque-BA, Niterói-RJ, Nova Iguaçu-RJ, Nova, Viçosa-BA, Paracatu-MG, Paripiranga-BA, Prado-BA, Recreio-MG, Recife-PE, Resplendor-MG, Rio de Janeiro-RJ, Santana do Jacaré-MG, São Paulo-SP, Serra dos Aimores-MG, Teixeira de Freitas-BA, Tumiritinga-MG, Tupã-SP, Ubaitaba-BA. Estado civil pré-DTG: divorciado - 14 (6,7%), solteiro - 106 (50,7%), união estável - 17 (8,1%), viúvo - 11 (5,3%), não informado - 30 (14,4%). Estado civil DTG: divorciado - 8 (15,1%), solteiro - 32 (60,4%), união estável - 1 (1,9%), não informado - 6 (11,3%). Escolaridade pré-DTG: nenhuma - 2 (1%), 1 a 3 anos - 10 (4,8%), 4 a 7 anos - 42 (20,1%), 8 a 11 anos - 84 (40,2%), 12 e mais anos - 40 (19,1%), não informado - 31 (14,8%). Escolaridade DTG: nenhuma - 2 (3,8%), 1 a 3 anos - 4 (7,5%), 4 a 7 anos - 13 (24,5%), 8 a 11 anos - 15 (28,3%), 12 e mais anos - 12 (22,6%), não informado 7 (13,2%).

Tabela 3. Desfecho Resposta imunológica Discordante(RID)

	Respostaimunológicadiscordante		p-valor ^b	OR	IC 95%	Análisemultivariada		
	Sim(n=33 ^a)	Não(n=229 ^a)				p-valor	OR	IC 95%
Sexo^b			0,153	0,53	0,22-1,28	0,12	2,06	0,82-5,12
Masculino	26 (78,8)	152 (66,4)						
Feminino	7 (21,2)	77 (33,6)						
Raça^b			0,33	0,62	0,28-1,4			
Branca	9 (27,3)	86 (37,6)						
Nãobranca	24 (72,7)	143 (62,4)						
Naturalidade^b			0,54	1,3	0,57-2,85			
ES	23 (69,7)	171 (74,7)						
Fora do ES	10 (30,3)	58 (25,3)						
Estado civil^b			0,79	1,1	0,4-3			
Casado	5 (12,2)	32 (14)						
Nãocasado	28 (84,8)	197 (86)						
Escolaridade^b			0,57	0,75	0,35-1,6			
Alta	21 (63,6)	130 (56,8)						
Baixa	12 (36,4)	99 (43,2)						
Residência^b			0,97	0,98	0,4-2,4			
Região metropolitana	26 (78,3)	181 (79)						
Interior	7 (21,2)	48 (21)						
Zona^b			0,98	0,99	0,38-2,55			
Urbana	27 (81,8)	187 (81,7)						
Rural	6 (18,2)	42 (18,3)						
Carga viral inicial^c								
Mediana	17.425	44.250	0,01	-	-	0,1	Ind	Ind
Distânciamterquartilica	40 – 138.497,5	3.963,5 – 189.614						
Grupos^b			< 0,001	4,19	3,41-4,96	< 0,01	5,1	2,29-11,38
Pré DTG	18 (54,5)	191 (83,4)						
DTG	15 (45,5)	38 (16,6)						

Nota, n., número; TARV, tratamento antiretroviral; DTG, dolutegravir. OR, razão das chances; IC 95%, intervalo de confiança de 95%;^avalores totais da amostra; Dados contínuos foram apresentados como média ± desvio padrão e mediana com distância interquartilica (IQR).^bO teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis categóricas entre os dois grupos, o mais apropriado. ^cO teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das cargas virais iniciais dos dois grupos. Raça pré DTG: branca 83 (39,7%), parda 91 (43,5%), preta 19 (9,1%), não informada 16 (7,7%). Raça DTG: branca 12 (22,6%), parda 25 (47,2%), preta 11 (20,8%), não informada 5 (9,4%), p = (0,03). Naturalidade Espírito Santo: Afonso Cláudio, Alegre, Alfredo Chaves, Anchieta, Aracruz, Baixo Guandu, Barra de São Francisco, Bom Jesus do Norte, Cachoeiro de Itapemirim, Cariacica, Castelo, Colatina, Conceição do Castelo, Domingos Martins, Ecoporanga, Fundão, Governador Lindenberg, Guaçuí, Guarapari, Ibatiba, Itaguaçu, Itapemirim, Iúna, Joao Neiva, Linhares, Montanha, Nova Venécia, Pancas, Pinheiros, Santa Leopoldina, Santa Maria de Jetibá, Santa Teresa, São Gabriel da Palha, São Mateus, Serra, Venda Nova do Imigrante, Viana, Vila Velha, Vitória. Naturalidade fora do Espírito Santo: Aimorés-MG, Aiuba-CE, Aracaju-SE, Ataleia-MG, Barreiras-BA, Belo Horizonte-MG, Brasília-DF, Camacan-BA, Campos dos Goytacases-RJ, Canavieiras-BA, Cataguases-MG, Chalé-MG, Conselheiro Pena-MG, Fortaleza-CE, Governador Valadares-MG, Guarulhos-SP, Ibirapua-BA, Ipatinga-MG, Itamaraju-BA, Itanhomi-MG, Itapebi-BA, Itaperuna-RJ, Lajinha-MG, Limeira de Mantena-MG, Macaé-RJ, Magé-RJ, Mantena-MG, Mascote-BA, Medeiros Neto-BA, Moçambique, Mucurici-BA, Muriaé-MG, NacipRaydan-MG, Nanaque-BA, Niterói-RJ, Nova Iguaçu-RJ, Nova, Viçosa-BA, Paracatu-MG, Paripiranga-BA, Prado-BA, Recreio-MG, Recife-PE, Resplendor-MG, Rio de Janeiro-RJ, Santana do Jacaré-MG, São Paulo-SP, Serra dos Aimores-MG, Teixeira de Freitas-BA, Tumiritinga-MG, Tupã-SP, Ubaitaba-BA. Estado civil pré-DTG: divorciado 14 (6,7%), solteiro 106 (50,7%), união estável 17 (8,1%), viúvo 11 (5,3%), não informado 30 (14,4%). Estado civil DTG: divorciado 8 (15,1%), solteiro 32 (60,4%), união estável 1 (1,9%), não informado 6 (11,3%). Escolaridade pré-DTG: nenhuma - 2 (1%), 1 a 3 anos - 10 (4,8%), 4 a 7 anos - 42 (20,1%), 8 a 11 anos - 84 (40,2%), 12 e mais anos - 40 (19,1%), não informado - 31 (14,8%). Escolaridade DTG: nenhuma - 2 (3,8%), 1 a 3 anos - 4 (7,5%), 4 a 7 anos - 13 (24,5%), 8 a 11 anos - 15 (28,3%), 12 e mais anos - 12 (22,6%), não informado - 7 (13,2%).

6. DISCUSSÃO

Passados mais de 30 anos desde que o HIV foi identificado como agente causador da SIDA, cerca de 80 milhões de pessoas já foram infectadas e quase metade foi a óbito por doenças a ela relacionadas no mundo. A partir da implementação da TARV, importantes avanços têm sido feitos com o intuito de prevenir novas infecções e controlar a replicação viral. Apesar de o tratamento antirretroviral ser eficaz na supressão da replicação do HIV, a manutenção do vírus na sua forma latente, principalmente em células T CD4+ de memória, tanto do sangue periférico, quanto em linfonodos, ainda é um dos principais desafios para a erradicação da doença.

O presente estudo permitiu conhecer as características do perfil clínico e epidemiológico e os aspectos sociodemográficos dos indivíduos HIV positivos em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes - HUCAM, cadastrados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) e em dispensação na Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM), no período de 2011 a 2018.

O perfil de infecção pelo HIV na população em estudo é representado por indivíduos do sexo masculino, adultos jovens, de raça/cor não branca, com alta escolaridade, todos em uso de antirretrovirais (PASCUM, 2018; MEIRELES, 2019; SANTOS, 2019). A predominância de notificações em indivíduos do sexo masculino se mostrou similar àquela de alguns estudos no Brasil (PEREIRA, 2014; PASCUM, 2018; GUERRERO, 2019; MEIRELES, 2019) e segue a tendência global (UNAIDS, 2019).

Segundo Couto (2012), a maior frequência de indivíduos do sexo masculino pode estar relacionada ao fato de que os homens tendem a iniciar as relações sexuais em idade precoce, além de terem número maior de parceiros sexuais e mais relações ocasionais quando comparados às mulheres, o que os expõe a comportamentos de risco e demora no diagnóstico de doenças graves.

No país, a taxa de detecção para grupo masculino tem apresentado tendência de aumento, chegando a 26 por 100 mil habitantes, representando incremento de 7,1% no ano de 2017. Por outro lado, as mulheres apresentam uma tendência de queda na taxa de detecção, chegando a 11,1 por 100 mil habitantes, o que configura 27% de redução (BRASIL, 2018).

Em relação à idade, a maior prevalência em adultos jovens, corrobora os estudos realizados por Mondy (2019), Benzaken (2018), Pedrosa (2017) e Fontes (2017), que encontraram

resultados semelhantes. Esses dados reforçam a ideia de que a doença avança para idades mais novas (KOMNINAKIS, 2018).

Indivíduos jovens tendem a experiências sexuais desprotegidas e com número maior de parceiros, estando mais vulneráveis à infecção pelo HIV e outros patógenos sexualmente transmissíveis (MARQUES, 2012).

No quesito estado civil, o predomínio de indivíduos declarados não casados tem semelhança com aquele encontrado no estudo realizado por Santos (2018) ao descrever o perfil epidemiológico, sociodemográfico e clínico de indivíduos com HIV/AIDS cadastrados em um Centro de Testagem e Aconselhamento no interior do estado do Espírito Santo. Meireles *et al* (2019), em estudo de coorte retrospectiva, utilizando dados do SICLOM e SISCEL, encontraram dados semelhantes. Os referidos estudos relatam como fator de confusão, a falta de preenchimento dos campos referentes ao estado civil ou o preenchimento destes como ignorado, o que possivelmente, pode ter contribuído para concentração dos casos nesta categoria de exposição.

A alta escolaridade dos indivíduos infectados com o HIV encontrada demonstra um comportamento diferenciado no perfil da epidemia. Esse achado pode estar relacionado à grande proporção de dados faltantes nas fichas de cadastro dos pacientes. Tal fato pode ser explicado pelo processo de informatização do SICLOM, ocorrido em 2011, quando os dados dos pacientes que já se encontravam em tratamento migraram de sistemas individuais ou dados manuais, ocasionando falta de informação no cadastro do paciente. Além disso, existe a possibilidade de, no momento de novos cadastros, ter ocorrido ausência de preenchimento de campo específico. Vários autores relatam predomínio de nível educacional mais baixo, evidenciado principalmente nos indivíduos do sexo feminino, indicando um perfil de pacientes advindos de um estrato social mais pobre, além de vulneráveis à infecção por deficiência de informações sobre a doença, assim como por insuficiente acesso à assistência à saúde (AFFELDT, 2015; GALVÃO, 2017; KOMNINAKIS, 2018, SILVA, 2018).

Em relação à recuperação da contagem de linfócitos TCD4 final (TCDf), este estudo não apresentou diferenças significativas ao comparar os grupos, possivelmente, em virtude da adesão insuficiente ao tratamento. A semelhança na recuperação da contagem de células TCD4 entre os dois grupos não era esperada, visto que, diversos estudos internacionais demonstraram eficácia virológica, segurança e tolerabilidade superiores do dolutegravir

quando comparado com drogas de outras classes. Todd *et al.* (2017) descreveram, em seu estudo, que pacientes tratados com DTG apresentaram aumento na contagem média de TCD4 associada a carga viral em nível indetectável em doze semanas. Pacientes em uso do DTG apresentam maior probabilidade de incremento mais significativo na contagem de T CD4+ e supressão viral quando comparados a pacientes em uso de outros inibidores da integrase, resultados que se assemelham aos encontrados por Meireles (2019) e Snedecor (2019).

Com relação à supressão viral, a maioria dos pacientes em uso de DTG avaliados obteve sucesso da TARV, com 52,8% de carga viral em níveis indetectáveis após seis meses de tratamento. No entanto, em pesquisa realizada por Moura *et al* (2019), esse percentual foi de mais de 90%. Tal diferença, no presente estudo, pode estar associada à baixa adesão ao tratamento antirretroviral. Ressalta-se que a probabilidade de supressão viral é significativamente maior com o uso do DTG, se comparado ao uso de outros antirretrovirais. Os resultados do presente estudo evidenciam que o esquema de tratamento baseado em DTG foi mais efetivo na obtenção de carga viral indetectável.

Houve maior frequência de cor/raça não branca no grupo DTG o que pode ser explicado pela quantidade significativamente maior de não brancos em relação aos brancos e pela associação da raça declarada com as condições socioeconômicas mais baixas da população atendida no HUCAM, uma vez que, a amostra foi composta integralmente por pacientes cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Este resultado está em consonância com Moura *et al* (2019) e Meirelles *et al* (2019), que descreveram, em seus estudos, forte associação entre raça não branca e nível de renda, tendo impacto significativo no fator adesão e sugerindo a necessidade de estudos que avaliem a qualidade e disparidades dos serviços de atenção às pessoas vivendo com HIV.

O sexo masculino apresentou maior probabilidade de obtenção de carga viral em níveis indetectáveis, possivelmente, por não haver uma quantidade mais igualitária de homens e mulheres e por eles apresentarem, hipoteticamente, níveis mais altos de adesão, ao menos aos seis meses iniciais da terapia. Cardoso *et al* (2019) descreveram que, apesar da baixa aderência ao tratamento, os indivíduos em uso de dolutegravir apresentaram 74,6% de supressão viral aos seis meses de tratamento, sendo a categoria de exposição homens que fazem sexo com homens associada positivamente com a supressão viral e a adesão à TARV.

Comparativamente, Pascom *et al* (2019) evidenciaram, por meio de um estudo de coorte retrospectiva, que o regime de TARV contendo DTG foi associado a uma redução mais significativa da viremia em comparação com regimes de TARV sem DTG.

Mondi *et al* (2019) forneceram fortes evidências de que regimes baseados em uso de DTG como medicamento de primeira linha têm excelente eficácia virológica, alta tolerabilidade e baixos efeitos adversos. Para Santos *et al* (2010) e Barros e Lima (2017), a contagem de TCD4+ nos pacientes soropositivos é um importante marcador para o início da TARV em pacientes assintomáticos, auxiliando na avaliação da resposta terapêutica, juntamente com a quantificação da carga viral.

Sobre o desfecho resposta imunológica discordante, durante o período de observação, o percentual de indivíduos com tal resposta, foi maior no grupo em uso de DTG em comparação ao grupo prévio. Vieira *et al* (2018), em estudo comparativo com outros antirretrovirais, demonstraram a eficácia estatisticamente superior de esquemas contendo o dolutegravir. Esperava-se, neste estudo, que indivíduos tratados com DTG apresentassem menor percentual de resposta imunológica discordante. Diante disto, faz-se necessária maior observação na tentativa de explicar essa disparidade e de estudos delineados para estabelecer determinantes para a essa ocorrência.

Um estudo de coorte sobre HIV baseado na rotina histórica de dados coletados pelo Programa de AIDS do Ministério da Saúde do Brasil de pacientes HIV positivos iniciantes em TARV nos anos de 2014-2015 mostrou que 85,2% dos indivíduos alcançaram carga viral final de 200 cópias por mililitro após seis meses de início da terapia. Havia 71,6% de pacientes com carga viral indetectável e 89,2% com até 1000 cópias por mililitro.

Meireles *et al* (2019), em seu estudo com mais de 100.000 adultos iniciantes em terapia antirretroviral, fornecem fortes evidências da eficácia superior de esquemas baseados em DTG em um cenário do mundo real, após um ano de início da TARV. Mais de 90% daqueles que iniciaram o tratamento baseado em DTG alcançaram supressão viral (< 50 cópias/ml) após o primeiro ano de tratamento, uma proporção superior aos 84% para tenofovir/lamivudina/efavirenze aos 79% para esquemas baseados em inibidores de protease.

O estudo realizado por Boswell *et al* (2018) demonstrou que 36 pacientes, ao serem tratados com terapia dupla de DTG com 3TC, após 24 semanas, apresentaram carga viral menor que 50 cópias/ml. Outros trabalhos também descreveram resultados semelhantes, porém utilizando

como tratamento a associação do DTG com maraviroc (MVC) durante período semelhante (CUFFE *et al.*, 2015; BOSWELL *et al.*, 2018).

Os resultados apresentados por Molina *et al* (2015) demonstraram que pacientes virgens de tratamento, ao serem tratados com DTG, não desenvolveram qualquer resistência induzida por mutações na integrase ou na transcriptase reversa.

A falta de preenchimento de alguns campos dos formulários dos sistemas de informação e dos prontuários médicos utilizados para realização deste estudo e a qualidade variável das informações podem ser apontadas como limitações da pesquisa. Apesar de tais limitações, inerentes aos estudos com dados secundários, este trabalho ratifica informações de dois sistemas distintos e os consolida como relevantes fontes de dados para estudos de desfechos relacionados à TARV.

O SICLOM e o SISCEL foram desenvolvidos inicialmente para fins logísticos e de pagamento e, por este motivo, prescindem de diversas informações importantes tais como categoria de exposição, estágio clínico da doença e gravidez, o que é associado a uma possível ausência do questionamento do profissional no momento da consulta do paciente.

Embora seja recomendável a condução de mais estudos, incluindo períodos mais longos de seguimento e uso de dados primários, este estudo trouxe informações importantes sobre o perfil clínico e epidemiológico, bem como sobre a resposta imunológica e virológica de pacientes em tratamento antirretroviral, antes e depois da adoção do DTG como medicamento de primeira linha. Essas informações podem subsidiar ações e estratégias do poder público na definição e adoção de políticas, protocolos e diretrizes clínicas que visem à converter esse conhecimento em melhorias no cuidado desses indivíduos e no fortalecimento da resposta nacional à epidemia do HIV.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo identificou, para os indivíduos em tratamento antirretroviral, um perfil de predomínio do sexo masculino, de adultos jovens, de raça/cor declarada não branca, de estado civil não casado, de nível alto de escolaridade, e de naturalidade no Espírito Santo.

Os indivíduos tratados com DTG apresentaram probabilidade de ocorrência de carga viral indetectável quase dez vezes maior em relação aos indivíduos prévios ao uso de DTG.

Aqueles em tratamento prévio ao DTG apresentaram menor probabilidade de resposta imunológica discordante.

Os resultados encontrados no presente estudo reforçam o valor da abordagem inicial com DTG, uma vez que a supressão viral constitui o objetivo central da terapia, como forma de obter reconstituição imunológica e ganho de qualidade de vida. Sendo assim, quanto maior o número de indivíduos que atingirem supressão viral, maior será o impacto esperado na redução da incidência de novas infecções.

A educação em saúde para os grupos mais expostos associada à avaliação da adesão e à efetividade do tratamento constituem-se em importantes estratégias para o avanço na prevenção da doença, possibilitando a redução da replicação viral e, conseqüentemente, contribuindo para melhoria da qualidade de vida do indivíduo.

8. REFERÊNCIAS

- AFFELDT, A. B.; SILVEIRA, M. F.; BARCELOS, R. S. Perfil de pessoas idosas vivendo com HIV/AIDS em Pelotas, Sul do Brasil, 1998 a 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, p. 79-86, 2015.
- AMOROSO, A.; *et al.* Treatment outcomes of recommended first-line antiretroviral regimens in resource-limited clinics. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**; v. 60, n. 3, p. 314-320, 2012.
- ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**; v. 2, n. 4, p.7161, 2012.
- BANDEIRA, A. C. P. C. S.; *et al.* Antiretroviral changes during the first year of therapy. **Revista da Associação Médica Brasileira**; v. 63, n. 7, p. 606-612, 2017.
- BARIN, F.; *et al.* Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of West Africa. **Lancet**; v. 326, n. 8469–8470, p. 1387–1389, 1985.
- BAROUCH, D. H.; DEEKS, S. G. Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication. **Science**, v. 345, n. 6193, p. 169–174, 2014.
- BARRÉ-SINOUSSE, F.; *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 20, n. 220, p. 868–871, 1983.
- BARROS, S. G. D.; SILVA, L. M. V. A terapia antirretroviral combinada, a política de controle da AIDS e as transformações do Espaço AIDS no Brasil dos anos 1990. **Saúde em Debate**, v. 41, p. 114-28, 2017.
- BOSWELL, R.; FOISY, M. M.; HUGHES, C. A. Dolutegravir dual therapy as maintenance treatment in HIV-infected patients: A review. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n. 7, p. 681-689, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDST/AIDS/HV): Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais. **Boletim Epidemiológico 2019**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-aids-2019>>. Acesso em: 10 jan. 2020.
- BENZAKEN, A. S.; *et al.* Presenting national HIV/ AIDS and sexually transmitted disease research in Brazil. **Medicine**, v. 97, n. 1, p. 1-2, 2018.
- BRENCHLEY, J. M.; *et al.* CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 200, n. 6, p. 749–59, 2004.
- BRIONES, M. S.; DOBARD, C. W.; CHOW, S. A. Role of human immunodeficiency virus type 1 integrase in uncoating of the viral core. **Journal of Virology**, v. 84, n. 10, p. 5181–90, 2010.
- BRITES, C. A era dos inibidores da integrase: o novo padrão ouro para terapia antirretroviral. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**; v. 2, n. 2, p. 57-62, 2016.
- CAMPBELL-YESUFU, O. T.; GANDHI, R. T. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. **Clinical Infectious Diseases**, v.52, n. 6, p.780–787, 2011.

CAMPBELL, E. M.; HOPE, T. J. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 8, p. 471–483, 2015.

CARDOSO, T. S.; *et al.* Qual esquema antirretroviral está associado à maior adesão no Brasil? Uma comparação dos esquemas de comprimido único, múltiplos comprimidos e com dolutegravir. **Cadernos de Saúde Pública**, vol.35, n.9, p. 1-16, 2019.

CASOTTI, J. A; PASSOS, L. N; OLIVEIRA, F. J; CERUTTI, C. JR. Factors associated with paradoxical immune response to antiretroviral therapy in HIV infected patients: a case control study. **BMC Infectious Diseases**; v. 11, p. 306, 2011.

CHAN, D. C.; KIM, P. S. HIV entry and its inhibition. **Cell**, v. 93, n. 5, p.681–684, 1998.

CDC. Epidemiologic notes and reports immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - New York. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 30, n. 1, p. 250–252, 1981.

CDC. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants - New York, New Jersey, California. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 49, p. 665–667, 1982a.

CDC. Epidemiologic notes and reports *Pneumocystis carinii* pneumonia among persons with hemophilia A. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 27, p. 365–7, 1982b.

CDC. Epidemiologic notes and reports possible transfusion-associated Acquired Immune Deficiency Syndrome. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v.31, n. 48, p. 652–654, 1982c.

CDC. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among haitians in the United States. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 26, p.353-354, 1982d.

CDC. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) in prison inmates - New York, New Jersey. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 52, p. 700–701, 1983a.

CDC. Epidemiologic notes and reports immunodeficiency among female sexual partners of males with Acquired immune Deficiency Syndrome (AIDS) - New York. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 31, p. 1981–1983, 1983b.

CHIU, I. M.; *et al.* Nucleotide sequence evidence for relationship of AIDS retrovirus to lentiviruses. **Nature**, v. 317, n. 6035, p. 366–368, 1985.

CLAVEL, F.; *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, v. 233, n. 4761, p. 343–346, 1986.

CLUMECK, N.; MASCART-LEMONE, F.; DE MAUBEUGE, J.; BRENEZ, D.; MARCELIS, L. Acquired immune deficiency syndrome in Black Africans. **Lancet**, v. 1, n. 8325, p. 642, 1983.

COFFIN, J.; *et al.* Human immunodeficiency viruses. **Science**, v. 232, n. 4751, p. 697, 1986.

- COHEN, M. S.; *et al.* Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 9, p. 830–839, 2016.
- COUTO, M. C. P. P.; PRATI, L. E.; KOLLER, S. H. Características sociocomportamentais de homens e mulheres portadores de HIV/AIDS com 50 anos ou mais do sul do Brasil. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 4, n. 2, p. 143-151, 2012.
- CUFFE, R.; *et al.* Missing CD4+ cell response in randomized clinical trials of maraviroc and dolutegravir. **HIV Clinical Trials**, v. 16, n.5, p. 170-7, 2015.
- DORTA CONTRERAS, A. J. Ethic of scientific publication. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 12, n. 4, 2013.
- CRAIGIE, R.; BUSHMAN, F. D. HIV DNA integration. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 7, p. 6890, 2012.
- CUMMINS, N. W.; BADLEY, A. D. Making sense of how HIV kills infected CD4 T cells: implications for HIV cure. **Molecular and Cellular Therapies**, v. 2, n. 20, p. 1–7, 2014
- D'ARC, M.; *et al.* Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 11, p. 1343–1352, 2015.
- DEEKS, S. G.; *et al.* HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 15035, p. 1-22, 2015.
- DESVARIEUX, M.; *et al.* Infection duration and inflammatory imbalance are associated with atherosclerotic risk in HIV-infected never-smokers independent of antiretroviral therapy. **Aids**, v. 27, n. 16, p. 2603-2614, 2013.
- ESHLEMAN, S. H.; *et al.* Virologic outcomes in early antiretroviral treatment: HPTN 052. **HIV Clinical Trials**, v. 4336, n. 4, p. 1–11, 2017.
- FANALES-BELASIO, E.; *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali Dell'istituto Superiore di Sanita**, v. 46, n. 1, p. 5–14, 2010.
- FDA F and DA. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. Disponível em <http://www.fda.gov/ForConsumers/byAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSactivities/ucm118915.htm>. 2018.
- FREED, E. O. HIV-1 assembly, release and maturation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 8, p. 484–96, 2015.
- FRIEDRICH, B. M.; *et al.* Host factors mediating HIV-1 replication. **Virus Research**, v. 161, n. 2, p. 101–114, 2011.
- FONTES, M. B.; *et al.* Determinant factors of knowledge, attitudes and practices regarding STD/AIDS and viral hepatitis among youths aged 18 to 29 years in Brazil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1343-52, 2017.
- GAARDBO, J. C.; *et al.* Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. **Clinical Developmental Immunology**; v. 2012, p. 1-17, 2012.

GALVÃO, J. M. V.; DA COSTA, A. C. M.; GALVÃO, J. V. Demographic and socio-demographic profile of people living with HIV/ AIDS. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 6, n. 1, p. 4-8, 2017.

GONZALEZ, S. M.; ZAPATA, W.; RUGELES, M. T. Role of regulatory T cells and inhibitory molecules in the development of immune exhaustion during human immunodeficiency virus Type 1 infection. **Viral Immunology**, v. 29, n. 1, p. 2–10, 2016.

GOTTLIEB, M. S.; *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 24, p. 1425–31, 1981.

GRANDGENETT, D. P.; *et al.* Multifunctional facets of retrovirus integrase. **World Journal of Biological Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 83–94, 2015.

GUERRERO, A. F. H.; *et al.* Perfil sociodemográfico e epidemiológico preliminar de pessoas vivendo com hiv/aids no município de Coari, Amazonas, Brasil, no período de 2005 a 2016. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, v. 2, n. 1, p. 103-112, 2019.

GÜNTHARD, H. F.; *et al.*; International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society– USA Panel. **Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 4, p. 410-425, 2014.

HEMELAAR, J.; *et al.* Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 143–55, 2019.

HERSCHHORN, A.; HIZI, A. Retroviral reverse transcriptases. **Cellular and Molecular Life Science**, v. 67, n. 16, p. 2717–2747, 2010.

HU, W. S.; HUGHES, S. H. HIV-1 Reverse Transcription. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 10, p. 1-22 2012. Disponível em <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>. Acesso em: 10 jul. 2019.

HYMES, K. B.; *et al.* Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. **Lancet**, v. 318, n. 8247, p. 598–600, 1981.

IZQUIERDO-USEROS, N.; *et al.* Siglec-1 Is a novel dendritic cell receptor that mediates HIV-1 trans-infection through recognition of viral membrane gangliosides. **PLoS Biology**, v. 10, n. 12, 2012.

KARN, J.; STOLTZFUS, C. M. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HIV-1 gene expression. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 4, n. 2, p. 1–17, 2012.

KAZANJIAN, P. The AIDS pandemic in historic perspective. **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, v. 69, n. 3, p. 351–82, 2014.

KEELE, B. F.; *et al.* Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. **Science**, v. 313, n. 5786, p. 523–526, 2006.

KOMNINAKIS, S. V.; *et al.* Late presentation HIV/AIDS is still a challenge in Brazil and worldwide. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 34, n. 2, p. 129- 31, 2018.

KRUPOVIC, M.; *et al.* Ortervirales: New virus order unifying five families of reverse-transcribing viruses. Sandri-Goldin RM, editor. **Journal of Virology**, v. 92, n. 12, p. 515-518, 2018.

LASPIA, M. F.; RICE, A. P.; MATHEWS, M. B. HIV-1 Tat protein increases transcriptional initiation and stabilizes elongation. **Cell**, v. 59, n. 2, p. 283-92, 1989.

LEITE J. L. **Uma balzaquiana perigosa: a emergência da AIDS no mundo e no Brasil.** Capítulo II. p.17-66. *in* AIDS: entre o biomédico e o social, pontos de partida e horizontes de chegada. Rio de Janeiro: Editora Águia Dourada, 2011.

LI, X.; *et al.* Structuralbiologyof retroviral DNA integration. **Virology**, v. 411, n. 2, p. 194-205, 2011.

LIMA, D. G. L.; *et al.* Fatores determinantes para modificações da terapia antirretroviral inicial. **Revista da Associação Médica Brasileira**; v. 58, n. 2, p. 222-228, 2012.

LUSIC, M.; SILICIANO, R. F. Nuclear landscape of HIV-1 infection and integration. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 2, p. 69-82, 2017.

MALIM, M. H.; EMERMAN, M. HIV-1 Accessory proteins-ensuring viral survival in a hostile environment. **Cell Host Microbe**, v. 3, n. 6, p. 388-98, 2008.

MARQUES, J. J. S.; GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F. Masculinidade hegemônica, vulnerabilidade e prevenção ao HIV/AIDS. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 511-520, 2012.

MASUR, H.; *et al.* Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. **Annals of Internal Medicine**, v. 97, n. 4, p. 533-539, 1982.

MEIRELES, M. V.; PASCOM, A. R.; DUARTE, E. C. Factors associated with early virological response in HIV-infected individuals starting antiretroviral therapy in Brazil (2014-2015): Results from a large HIV surveillance cohort. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 78, n. 4, p. 19-27, 2018.

MEIRELES, M. V.; *et al.* Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy regimens: results from a large real-world cohort in Brazil after the implementation of Dolutegravir. **AIDS**, v. 33, n. 10, p. 1663-1668, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizesterapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em: 23 jul. 2019.

MOLINA, J. M. *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. **The Lancet HIV**, v. 2, n. 4, p. e127-36, 2015.

MONDI, A.*et al.* Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Iconacohort. **Journal of the International AIDS Society**, v. 22, n. 1, p. 7-10, 2019.

MOURA, M. B. R. E.; *et al.* Efetividade e segurança de terapia antirretroviral inicial contendo dolutegravir em pacientes atendidos em serviço de referência. **Caderno de Saúde Pública**, v. 9, n. 5, p. 1-25, 2019.

MOYO, S.; *et al.* Identifying recent HIV infections: from serological assays to genomics. **Viruses**, v. 7, n. 10, p. 5508–5524, 2015.

OLIVEIRA M.A.; SANTOS E. M. Acesso universal ao tratamento para pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2016. 233p in **Políticas de Controle do HIV/AIDS no Brasil e em Moçambique**. 2016, p.139-168.

PAIARDINI, M.; MÜLLER-TRUTWIN, M. HIV-associated chronic immune activation. **Immunological Reviews**, v. 254, n. 1, p. 78–101, 2013.

PALMISANO, L.; VELLA, S. A brief history of antiretroviral therapy of HIVinfection: success and challenges. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanita**, v.47, n. 1, p. 44–48, 2011.

PASCOM, A. R.; *et al.* Comparison of cumulative viraemia following treatment initiation with different antiretroviral regimens: a real-life study in Brazil. **Journal of the International AIDS Society**, v. 22, n. 11, p. 1-6, 2019.

PASCOM, A. R.; MEIRELES, M. V.; BENZAKEN, A. S. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil, in 2016, **Medicine**, vol. 97, p. 69–74, 2018.

PASQUALINI, C. D. Cronología del descubrimientodel HIV como causa del sida. **Medicina**, v. 63, n. 2, p. 183-186, 2003.

PAU A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral therapy: current drugs. **Infectious Disease Clinics**, v. 28, n. 3, p. 371–402, 2014.

PAWLAK, E. N.; DIKEAKOS, J. D. HIV-1 Nef: a master manipulator of the membrane trafficking machinery mediating immune evasion. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1850, n. 4, p. 733–741, 2015.

PEDROSA, N. L.; *et al.* Série histórica da AIDS no Estado do Ceará, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 20, n. 4, p. 1177-1184, 2015.

PEREIRA, B. S.; *et al.* Fatores associados à infecção pelo HIV/AIDS entre adolescentes e adultos jovens matriculados em Centro de Testagem e Aconselhamento no estado da Bahia, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 3, p. 747-758, 2014.

PINA-ARAUJO, I. I. M.; *et al.* Profile of the HIV epidemic in Cape Verde: molecular epidemiology and drug resistance mutations among HIV-1 and HIV-2 infected patients from distinct islands of the archipelago. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. 1-12, 2014.

PLANTIER, J. C.; *et al.* A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. **Nature Medicine**, v. 15, n. 8, p. 871–872, 2009.

POLLARD, V. W.; MALIM, M. H. The HIV-1 Rev protein: overview of the retroviral life cycle. **Annual Review of Microbiology**, v. 52, p. 491–532, 1998.

POPOVIC, M.; *et al.* Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science**, v. 224, n. 4648, p. 497–500, 1984.

PORNILLOS, O.; GANSER-PORNILLOS, B. K. HIV-1 virion structure. In: **Encyclopedia of AIDS**. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 1–6.

QUAGLIARELLO, V. The Acquired Immunodeficiency Syndrome: current status. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 55, n. 5-6, p. 443–452, 1982

RATNER, L.; GALLO, R. C.; WONG-STAAAL, F. HTLV-III, LAV, ARV are variants of same AIDS virus. **Nature**, v. 313, n. 6004, 636–637, 1985.

ROCHA, G. M.; *et al.* Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 67-78, 2011.

RODGER, A. J.; *et al.* Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the smart and esprit trials compared with the general population. **AIDS**, v. 27, p. 973–979, 2013.

RYOM, L.; *et al.* Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. **HIV Medicine**; v. 17, p. 83-88, 2016.

SAISON, J.; *et al.* Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. **Clinical and Experimental Immunology**; v. 176, p. 401–409, 2014.

SANTOS, C. N. R.; SILVA, L. R.; SOARES, A. Q. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia antirretroviral em seguimento na Universidade Federal de Goiás. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 3, p. 53-61, 2010.

SANTOS, G. C.; NICOLE, A.G.; MORAIS, A. S.; SANTOS, A. S. Perfil epidemiológico de pessoas vivendo com HIV/AIDS em um município no interior do estado do Espírito Santo, Brasil. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 21, n. 1, p. 86-94, 2019.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. 3a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO. CE DST/AIDS, – BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO N.33 – 2018. Espírito Santo, 2018. Disponível em: <http://www.saude.es.gov.br>. Acesso em: 23 jul. 2019.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2011.

SHAW, J. M.; *et al.* Increased frequency of regulatory T cells accompanies increased immune activation in rectal mucosae of HIV-positive noncontrollers. **Journal of Virology**, v. 85, n. 21, p. 11422–11434, 2011.

SILVA, C. R. L.; *et al.* A juvenilização do HIV/AIDS: um desafio na contemporaneidade. In: II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde (CONBRACIS); Campina Grande; 2017. p. 1-10, 2017.

SILVA, L. R.; *et al.* Epidemiological situation of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)- related mortality in a municipality in northeastern Brazil: a retrospective cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 136, n. 1, p. 37-43, 2018.

SNEDECOR, S. J.; *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. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 484, p. 484-485, 2019.

STEVENSON, M. HIV-1 pathogenesis. **Nature Medicine**, v. 9, n. 7, p. 853–860, 2003.

TAKEHISA, J.; *et al.* Origin and biology of simian immunodeficiency virus in wild-living western gorillas. **Journal of Virology**, v. 83, n. 4, p. 1635–1648, 2009.

TANG, M. W.; SHAFER, R. W.; HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. **Drugs**, v. 72, n. 9, p. 01-25, 2012.

TODD, S.; *et al.* Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. **International Journal of STD and AIDS**, v. 28, n. 11, p. 1074-1081, 2017.

VAN HEUVERSWYN, F.; *et al.* Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. **Nature**, v. 444, p. 164, 2006.

UNAIDS. **Global AIDS Update**. 2019. Disponível em: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2019/11/2019_UNAIDS_WAD2019_FactSheet.pdf. Acesso em: 29 abr. 2020.

VIEIRA, T. S.; *et al.* O papel do dolutegravir na terapia antiretroviral. **HU Revista**, v. 44, n. 3, p. 379-385, 2018.

WANG, L.; DU, F.; WANG, X. TNF- α induces two distinct caspase-8 activation pathways. **Cell**, v. 133, n. 4, p. 693–703, 2008.

WYATT, R. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. **Science**, v. 280, n. 5371, p. 1884–1888, 1998.

YOUNG, J.; *et al.* Transient detectable viremia and the risk of viral rebound in patients from the Swiss HIV Cohort Study. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 382, p. 382-383, 2015.

ANEXOS

ANEXO I: Ficha de coleta de dados de pacientes em tratamento na UDM

FICHA DE COLETA DE DADOS						
DADOS GERAIS	UNIDADE DISPENSADORA DE MEDICAMENTOS – UDM/HUCAM					
	Ficha número:		Data da coleta:		Início TARV:	
DADOS DO PACIENTE	Nome:					
	Data de nascimento:		Naturalidade:			
	Idade:		Sexo:	Orientação sexual:		
	Raça:	Estado civil:	RG:	Escolaridade:	Ocupação:	Renda:
	Parceiro sorodiscordante:		Parceiro soroconcordante:		Múltiplos parceiros:	
DADOS DA RESIDÊNCIA	Complemento :	Bairro:		Ponto de referência:		
	Município de residência:			UF:		País:
	Telefone:	Zona:			CEP:	
DADOS CLÍNICOS	Tempo de diagnóstico:		Via de infecção:	Comorbidades:		Mãe HIV+:
	HIV-1:	HIV-2:	HIV-1/HIV-2:			
	Resultado de Linfócitos T CD4+ (célis/mm ³) e (%)			Carga Viral (cópias/ml e log)		
	Situação	CD4 (µl)	%CD4:	Carga viral:	Cópias:	Log:
	Data última:					
	Data Penúltima:					
	Situação:	CD4 (µl)	%CD4:	Carga viral:	Cópias:	Log:
	Data última:					
	Data Penúltima:					

ANEXO II: Formulário de cadastramento de usuários no SICLOM.

FORMULÁRIO DE CADASTRAMENTO DE USUÁRIO SUS			
1 Número de Prontuário		2 CNS – Cartão Nacional de Saúde	
		3 Identificação do Usuário nos relatórios <input type="checkbox"/> Civil <input type="checkbox"/> Social	
4 Nome Completo do Usuário - Civil			
5 Nome Social			
6 Nome Completo da Mãe (Na ausência da mãe, colocar o nome do pai ou responsável)			
7 Cidade de Nascimento (Cidade / UF)		8 País de Nascimento	
9 Nacionalidade		10 Situação do estrangeiro <input type="checkbox"/> Residente <input type="checkbox"/> Habitante de Fronteira <input type="checkbox"/> Não Residente	
11 Data de Nascimento		12 Sexo <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	
13 Raça/Cor <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Ignorada			14 CPF
15 Estado Civil <input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Desquitado (a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Separado(a) Judicialmente <input type="checkbox"/> União Estável			
16 Permite contato *		17 Tipo de contato	
[1] sim [2] não		[1] Telefone [3] e-mail [5] Contato com terceiros [2] Correio [4] Visita Domiciliar [9] outros	
		(assinatura)	
* Caso não compareça ao tratamento nas datas agendadas, autorizo este serviço de saúde a entrar em contato comigo, respeitando o meu direito a privacidade e sigilo das informações. Somente preencher os dados de endereço se o usuário autorizar o contato.			
18 Endereço			
19 Bairro		20 CEP	
21 Cidade de Residência (Cidade / UF)		22 E-mail para contato	
23 Tipo do telefone: <input type="checkbox"/> Residencial <input type="checkbox"/> Comercial <input type="checkbox"/> Celular		24 Telefone para Contato (DDD + Número)	
25 Observação			
26 Tipo do telefone: <input type="checkbox"/> Residencial <input type="checkbox"/> Comercial <input type="checkbox"/> Celular		27 Telefone para Contato (DDD + Número)	
28 Observação			
29 Escolaridade <input type="checkbox"/> De 1 a 3 anos <input type="checkbox"/> De 12 e mais anos <input type="checkbox"/> Não informada <input type="checkbox"/> De 4 a 7 anos <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> De 8 a 11 anos			Exames que motivaram o início da TARV 30 1º CD4 31 1ª Carga Viral
32 Ação Cautelar? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		33 Acompanhamento médico <input type="checkbox"/> Público <input type="checkbox"/> Privado	
		34 Ano de início do Tratamento	
Pessoas Autorizadas a retirar o medicamento			
Nome Completo da pessoa autorizada 1			
Nome Completo da pessoa autorizada 2			
Nome Completo da pessoa autorizada 3			
Responsável pelo Preenchimento		Usuário SUS	
Data: ____/____/____		Data: ____/____/____	
_____ (carimbo e assinatura)		_____ (assinatura)	

ORIENTAÇÕES GERAIS	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Preencher o formulário a caneta azul e em letra de forma legível, dentro do espaço das lacunas. Os campos sombreados(hachurados) são de preenchimento obrigatório. 2. O local de cadastramento determina o local de retirada dos medicamentos pelo Usuário SUS. O Usuário não poderá, portanto, retirar medicamentos em outras unidades dispensadoras. 3. ATENÇÃO: Cada usuário pode cadastrar-se em apenas uma unidade de saúde. Escolha a que for mais conveniente para você. "O CADASTRAMENTO EM MAIS DE UMA UNIDADE SERÁ DETECTADO PELO SISTEMA E PODERÁ RESULTAR NA INTERRUPÇÃO DO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS". 	Maio-2010

DETALHAMENTO DOS CAMPOS	
01 - Número de Prontuário: Número do Prontuário do Usuário SUS.	
02 - CNS – Cartão Nacional de Saúde: Caso o usuário SUS seja cadastrado no SISCEL – Sistema de Controle de Exames Laboratoriais, o número do cartão do SUS virá preenchido automaticamente.	
03 - Identificação do usuário nos relatórios: O usuário deverá escolher como será identificado nos relatórios do sistema, se pelo nome registrado em seu documento ou pelo nome social, no caso de possuir um.	
04 - Nome Completo do Usuário: Nome completo do usuário SUS, sem qualquer abreviação, conforme um documento de identidade oficial.	
05 - Nome social: é o nome pelo qual o usuário prefere ser chamado, o qual reflete sua identidade de gênero.	
06 - Nome Completo da Mãe (Na ausência da mãe, colocar o nome do pai ou responsável): Nome Completo da Mãe sem qualquer abreviação. Na ausência da mãe, colocar o nome do pai ou responsável legal.	
07 - Cidade de Nascimento (cidade/UF): Nome da cidade de nascimento e Unidade da Federação. Para os estrangeiros, informar neste campo o país de nascimento.	
08 - Data de Nascimento: Informar a data de nascimento do Usuário SUS.	
09 - Sexo: Marque com "X" sobre o sexo do Usuário SUS.	
10 - Raça / Cor: Pedir ao usuário que refira, dentre as opções disponíveis, sua raça/cor. É importante observar que esta classificação deverá ser auto-referida, isto é, o profissional deverá pedir ao usuário que ele relate sua própria cor dentre as categorias oferecidas.	
11 - CPF: Informar o número do CPF corretamente.	
12 - Estado Civil: Registrar a situação conjugal atual do usuário. A categoria casado é definida pelo registro civil. União estável é definida pelo fato de morar com o(a) parceiro(a). Por exemplo, se uma mulher é viúva e atualmente está em uma união estável com alguém, prevalece a situação atual – união estável.	
13 - Permite contato: O preenchimento deste campo é obrigatório e requer atenção especial dos profissionais. O profissional deverá perguntar ao usuário se ele permite que o serviço entre em contato com ele em caso de necessidade; por exemplo, se ele não vier para buscar os medicamentos em determinado mês, ou se o serviço necessitar mudar data de agendamento. Além de uma autorização de contato, implica também na assunção de compromisso ético dos profissionais. Através desta permissão, os profissionais da farmácia comprometem-se a fazer uso cauteloso das informações prestadas, sempre visando resguardar ao máximo o sigilo e confidencialidade das informações. Na prática isto significa, por exemplo, não identificar o remetente (no caso, a farmácia) nas correspondências enviadas e respeitar estritamente a forma de contato que o usuário autorizou. Com isso, o que se busca é evitar qualquer impacto social negativo que possa advir da realização deste procedimento. Para melhor esclarecimento consultar a INSTRUCAO NORMATIVA No 1.626, DE 10 DE JULHO DE 2007	
14 - Tipo de contato: Caso o usuário autorize o contato do serviço, deverão ser registradas as formas de contato por ele autorizadas.	
Campo Assinatura: A assinatura é obrigatória permitindo o contato ou não com o usuário.	
15 - Endereço: Refere-se ao endereço de residência do usuário - nome da rua, avenida, entre outros. Observar que as informações de endereços (exceto município) só deverão ser preenchidas caso o usuário autorize contato.	
16 - Bairro: Refere-se ao bairro de residência do usuário.	
17 - CEP: Introduzir o Código de Endereço Postal correspondente ao endereço de residência do usuário.	
18 - Cidade de Residência: Refere-se ao município, cidade de residência do usuário.	
19 - E-mail: E-mail de contato do usuário.	
20 e 21 - Tipo do telefone: Informar se o telefone é residencial, comercial ou celular.	
23 e 24 - Telefone para contato (DDD + número): Nº do telefone precedido sempre pelo nº do DDD.	
22 e 25 Observação: Observações referentes ao telefone informado que facilitem o contato, tais como nome do contato, horário para contato, nº do BIP etc.	
26 – Escolaridade: Registrar o número de anos de estudo concluídos pelo usuário, dentro das faixas disponíveis. Lembretes: até 3ª série do ensino fundamental marcar *1 a 3 anos de estudo concluídos*; 4ª a 7ª série do ensino fundamental marcar *4 a 7 anos de estudo concluídos*; ensino fundamental completo ou ensino médio marcar *8 a 11 anos de estudo concluídos*; ensino superior completo ou incompleto marcar *de 12 a mais anos de estudo concluídos*.	
27 - 1º CD4: Valor do CD4 em células/mm3, conforme cópia do exame que motivou o início da TARV.	
28 – 1ª Carga Viral: Valor da carga viral em cópias/ml, conforme cópia do exame que motivou o início da TARV.	
29 – Ação Cautelar: A ação cautelar é uma decisão emanada do Poder Judiciário determinando o fornecimento obrigatório dos medicamentos nela discriminados ao usuário que a moveu. As dispensas dos usuários com ação cautelar não gerará o impedimento de consenso.	
30 – Acompanhamento Médico: Para os Usuário SUSs atendidos na rede pública, marque um "X" em pública , para aqueles Usuário SUSs atendidos por médicos particulares, indique privada .	
31 – Ano de início de Terapia: Marcar em qual ano o usuário SUS começou a terapia com ARV.	
Pessoas autorizadas a Retirar o Medicamento: O Usuário SUS, no ato do seu cadastramento, poderá indicar pessoas autorizadas a retirar medicamentos em seu nome, quando for necessário (no máximo 3 nomes).	

ANEXO III: Formulário de dispensação de medicação antirretroviral.

Formulário de Solicitação de Medicamentos			
1 - CNS – Cartão Nacional de Saúde		2 - CPF*	
3 - SINAN		4 - Prontuário	
5 - Nome Completo do Usuário - Civil*			7 - Categoria de usuário <input type="radio"/> HIV/AIDS - Adulto <input type="radio"/> HIV/AIDS - Criança <input type="radio"/> HIV/AIDS - Gestante IG: _____ Semanas
6 - Nome Social			
8 - Este formulário tem a validade de: <input type="radio"/> 30 dias <input type="radio"/> 60 dias <input type="radio"/> 90 dias <input type="radio"/> 120 dias <input type="radio"/> 150 dias <input type="radio"/> 180 dias		9 - Último exame de Carga Viral em cópias/mL. Exame realizado na rede: <input type="radio"/> < 50 <input type="radio"/> 50 - 1000 <input type="radio"/> > 1000 Data do exame: ___/___/___ <input type="radio"/> Pública <input type="radio"/> Privada	
10 - Manter o esquema ARV anterior: <input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não		11 - Data do desfecho da gestação: ___/___/___	
12 - Peso: <input type="radio"/> 35 kg ou + <input type="radio"/> - de 35 kg		13 - Contraindicação ao DTG por interação medicamentosa? <input type="radio"/> Fenobarbital <input type="radio"/> Fenitoína <input type="radio"/> Oxycarbamazepina <input type="radio"/> Carbamazepina <input type="radio"/> Dofetilida <input type="radio"/> Resgate com Etravirina sem IP	
14 - Contraindicação do esquema de 1ª linha, justificativa: _____			
15 - Contraindicação de dose fixa combinada "2 em 1" e "3 em 1" por necessidade de ajuste de dose do TDF devido à alteração na função renal? <input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não			
16 - Contraindicação ao Atazanavir (ATV)? <input type="radio"/> Nefropatia <input type="radio"/> Interação Medicamentosa <input type="radio"/> Toxicidade			
17 - Início de tratamento? <input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não		18 - Paciente coinfestado? <input type="radio"/> TB <input type="radio"/> Hepatite B <input type="radio"/> Hepatite C	
19 - ARV de uso restrito <input type="radio"/> Autorizado pela Câmara Técnica		20 - Situação Especial <input type="radio"/> Paciente em Protocolo de Pesquisa Nº Protocolo: _____	
21 - Motivo para mudança no tratamento antirretroviral (TARV) <input type="radio"/> Falha terapêutica <input type="radio"/> Resistência ao Raltegravir <input type="radio"/> Reação(ões) adversa(s) a(o)s ARV <input type="radio"/> Gestação <input type="radio"/> Falta de medicamento <input type="radio"/> Coinfecção com tuberculose <input type="radio"/> Outro – especificar: _____			
22 - Medicamentos ARV (Preencher no quadrículo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente)			
Esquema inicial preferencial (1ª linha adulto) <input type="radio"/> Tenofovir 300mg (TDF) / Lamivudina 300mg (3TC) *2 em 1* + Dolutegravir 50mg (DTG)			
DFC "3 em 1" Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz comp. de 300mg + 300mg + 600mg/ida			
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos/ Nucleotídeos (ITRN/ITRNT)	Tenofovir + Lamivudina	comp. de 300mg + 300mg/ida	
	Zidovudina + Lamivudina	comp. de 300mg + 300mg/ida	
	Abacavir - ABC	comp. de 300mg/ida	mL de sol. oral 20mg/mL/ida
	Lamivudina - 3TC	comp. de 150mg/ida	mL de sol. oral 10mg/mL/ida
	Tenofovir - TDF	comp. de 300mg/ida	
	Zidovudina - AZT	caps. de 100mg/ida	solução injetável 10 mg/mL/ida
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz - EFZ	comp. de 600mg/ida	comp. de 200mg/ida mL de sol. oral 30mg/mL/ida
	Nevirapina - NVP	comp. de 200mg/ida	mL de susp. oral 10mg/mL/ida
Inibidores de Protease (IP)	Atazanavir - ATV	caps. de 300mg/ida	caps. de 200mg/ida
	Darunavir - DRV	comp. de 600mg/ida	comp. de 150mg/ida comp. de 75mg/ida
	Lopinavir + ritonavir - LPV/r		comp. de 100mg + 25mg/ida mL de sol. oral 80mg/mL + 20mg/mL/ida
	Ritonavir - RTV	comp. de 100mg/ida	mg de póis
Inibidores de integrase	Dolutegravir - DTG	comp. de 50mg/ida	
	Raltegravir - RAL	comp. de 400mg/ida	comp. de 100mg/ida
Medicamentos de uso restrito	Darunavir - DRV	comp. de 600mg/ida	comp. de 150mg/ida comp. de 75mg/ida
	Dolutegravir - DTG	comp. de 50mg/ida	
	Enfuvirtida - T-20	Frasco-amp. de 90mg/mL/ida	
	Etravirina - ETR	comp. de 100mg/ida	comp. de 200mg/ida
	Maraviroque - MVQ	comp. de 150mg/ida	
	Raltegravir - RAL	comp. de 400mg/ida	comp. de 100mg/ida
	Tipranavir - TPV	caps. de 250mg/ida	
23 - Prescritor		CRM: _____	
Data: ___/___/___		RMS: _____ (Cabeira assinada)	
24 - Recibo (para preenchimento exclusivo da unidade dispensadora e de medicamento – UDM)			
1ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para ___ dias		4ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para ___ dias	
(Assinatura do farmacêutico)		(Assinatura do farmacêutico)	
(Assinatura do usuário)		(Assinatura do usuário)	
2ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para ___ dias		5ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para ___ dias	
(Assinatura do farmacêutico)		(Assinatura do farmacêutico)	
(Assinatura do usuário)		(Assinatura do usuário)	
3ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para ___ dias		6ª dispensação Data: ___/___/___ Dispensação para ___ dias	
(Assinatura do farmacêutico)		(Assinatura do farmacêutico)	
(Assinatura do usuário)		(Assinatura do usuário)	

ORIENTAÇÕES GERAIS	
<ul style="list-style-type: none"> Os campos com <input type="radio"/> indicam que uma única resposta é possível. Os campos com <input type="checkbox"/> indicam que mais de uma resposta é possível (múltipla escolha) 	
MAR/2020	
DESCRIÇÃO DOS CAMPOS	
<p>01 - CNS - Cartão Nacional de Saúde: Número a ser preenchido de acordo com o Cartão Nacional de Saúde (cartão SUS) do(a) usuário(a). Caso o(a) usuário(a) SUS seja cadastrado no SISCEL – Sistema de Controle de Exames Laboratoriais, o número do cartão do SUS será preenchido automaticamente.</p> <p>02 - CPF: O preenchimento do CPF corretamente é obrigatório, salvo situações como: estrangeiros, pessoa em situação de rua no momento, pessoa privada de liberdade no momento, indígena.</p> <p>03- SINAN - Informar o número especificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação.</p> <p>04 - Número de Prontuário: Número do Prontuário do(a) Usuário(a) SUS no serviço.</p> <p>05 - Nome Completo do(a) Usuário(a) – Civil: Nome completo do(a) usuário(a) SUS, sem qualquer abreviação, conforme documento de identidade oficial (preenchimento obrigatório).</p> <p>06 - Nome social: De acordo com o Decreto 8.727/2016, é a designação pela qual a pessoa travesti ou transexual se identifica e é socialmente reconhecida. Preencher apenas para os(as) usuários(as) que possuem nome social que diverja do nome de registro.</p> <p>07 - Categoria de Usuário: HIV/AIDS Adulto (≥ 13 anos), Criança (< 13 anos) e Gestante HIV+ (mulheres grávidas no momento da dispensação). No caso de Gestante HIV+, informar a idade gestacional (IG), ou seja, o número de semanas de gestação.</p> <p>08 - Este formulário tem validade de: Validade do formulário para 30, 60, 90, 120, 150 ou 180 dias com retirada de no máximo de 90 dias, conforme disponibilidade de estoque da UDM. O médico definirá por quantos dias o formulário terá validade e a UDM avaliará a possibilidade de dispensação para períodos maiores que 30 dias e até 90 dias.</p> <p>09 - Último exame de carga viral: Informar o valor do último exame de carga viral, a data de realização e o local onde foi realizado, se na rede pública ou privada. Este campo é de preenchimento obrigatório para a dispensação de ARV, desde novembro de 2015.</p> <p>10 - Manter esquema ARV anterior: Caso seja marcada a opção sim, os campos de 12 ao 20 não precisarão ser preenchidos.</p> <p>11 - Data do desfecho da gestação: Alterar a categoria de Usuário SUS gestante HIV+ para HIV/AIDS Adulto e Informar a data do parto ou do aborto no sistema.</p> <p>12 - Peso: Informar se o peso do usuário do SUS é maior ou menor que 35 kilos.</p> <p>13 - Contraindicação ao DTG por interação medicamentosa: Marcar a opção a qual o usuário do SUS utiliza para justificar a contra-indicação ao Dolutegravir.</p> <p>14 - Contraindicação do esquema de 1ª linha para início de terapia, justificativa: Para esquemas iniciais diferentes do preconizado, o médico deverá justificá-los.</p>	
Preferencial – Adulto e Gestante	
TDF / 3TC + DTG	Esquema inicial preferencial 1ª linha Adulto, exceto para mulheres em idade fértil que possam engravidar
TDF / 3TC + RAL	Esquema inicial preferencial para Gestante > 14 semanas
TDF / 3TC + ATV/r	Esquema inicial preferencial para Gestante ≤ 14 semanas
TDF / 3TC / EFZ	Esquema inicial preferencial para Gestante ou mulheres em idade fértil que possam engravidar
TDF / 3TC / EFZ	Esquema inicial na Coinfecção TB-HIV sem critério de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)
TDF / 3TC + RAL	Esquema inicial na Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo: <ul style="list-style-type: none"> CD4 < 100 células/mm³ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/Doença grave TB disseminada
Alternativo – Adulto e Gestante	
TDF / 3TC / EFZ	Esquema inicial alternativo Adulto em caso de intolerância ou contra-indicação ao DTG ou RAL (no caso das gestantes)
TDF / 3TC + RAL	Esquema alternativo de tratamento em caso de intolerância ao EFZ para Coinfectados TB-HIV. Concluída a situação (tratamento completo de TB), poderá ser feita mudança para TDF/3TC + DTG
Observação: O ABC é alternativa para compor o esquema de início de tratamento em caso de contra-indicação ao TDF em PVHA com resultado negativo ao exame de hipersensibilidade ao ABC (HLA-B*5701) - ABC + 3TC + DTG	
Observação: O AZT permanece como alternativa em casos de intolerância ao TDF e ABC.	
Preferencial – Crianças < 35 Kg	
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC + LPV/r
3 meses a 2 anos	ABC + 3TC + LPV/r
2 anos a 3 anos	ABC + 3TC + RAL
3 anos a 12 anos	ABC + 3TC + RAL
Alternativo – Crianças < 35 Kg	
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC + NVP
3 meses a 2 anos	AZT + 3TC + NVP
2 anos a 3 anos	AZT + 3TC + NVP
3 anos a 12 anos	AZT + 3TC + EFV
Observação: O esquema para crianças de 0 a 14 dias de idade deverá ser prescrito no Formulário de Solicitação de Medicamento – Profilaxia.	
<p>15 - Contraindicação de dose fixa combinada "2 em 1" e "3 em 1" por necessidade de ajuste de dose do TDF devido à alteração na função renal? Registrar SIM, caso haja contra-indicação e NÃO, caso contrário.</p> <p>16 - Contraindicação ao Atazanavir ATV: Marcar o motivo da contra-indicação – Nefropatia, Interação Medicamentosa ou Toxicidade.</p> <p>17 - Início de tratamento? Situação em que o Usuário SUS iniciará tratamento ARV no referido mês. Se SIM, informar também se o usuário é coinfectado em tratamento de tuberculose.</p> <p>18 - Paciente Coinfectado: Informar se o paciente é coinfectado TB, Hepatite B ou Hepatite C.</p> <p>19 - ARV de Uso Restrito: Toda liberação de ARV de 3ª linha necessita de autorização do nível local (câmara técnica).</p> <p>20 - Situação Especial: Situação em que o Usuário SUS está em protocolo de pesquisa clínica, utilizando parte do esquema ARV na rede pública.</p> <p>21 - Motivo para mudança no tratamento antirretroviral: Toda mudança de tratamento deverá ser justificada por: Falha terapêutica, Falta de Medicamento, Resistência ao Raltegravir, Coinfecção com tuberculose, Gestação, Reação(ões) adversa(s) a(o)s ARV (informar sigla do ARV) ou Outro (especificar o motivo).</p> <p>22 - Medicamentos ARV: Lista dos antirretrovirais oferecidos pelo SUS, o médico deverá assinalar um "x" no esquema preferencial ou para os demais ARV, informar a quantidade prescrita ao Usuário. Caso o esquema se mantenha o mesmo da prescrição anterior, basta preencher até o campo <i>Manter esquema ARV anterior</i>.</p> <p>23 - Prescritor: Assinatura e carimbo do médico responsável pela prescrição, se é o CRM ou RMS.</p> <p>24 - Recibo: Assinatura do farmacêutico responsável pela dispensação e assinatura do usuário acusando o recebimento do medicamento naquela dispensação. Informar o número de dias da dispensação atual para realizar o cálculo do saldo de dias para a próxima retirada de medicamento.</p>	