



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Juliana Olsen Rodrigues

**Efetividade da simplificação da terapia antirretroviral para
duas medicações comparada à manutenção de três fármacos
no tratamento da infecção pelo HIV**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa

Botucatu

2023

Juliana Olsen Rodrigues

**Efetividade da simplificação da terapia antirretroviral para
duas medicações comparada à manutenção de três fármacos
no tratamento da infecção pelo HIV**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rodrigues, Juliana Olsen.

Efetividade da simplificação da terapia antirretroviral para duas medicações comparada à manutenção de três fármacos no tratamento da infecção pelo HIV / Juliana Olsen Rodrigues. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lenice do Rosário de Souza

Coorientador: Alexandre Naime Barbosa

Capes: 40101096

1. Antirretrovirais. 2. HIV. 3. Infecções por HIV. 4. AIDS (Disease).

Palavras-chave: Darunavir; Dolutegravir; HIV; Simplificação; Terapia antirretroviral.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente às pessoas que me incentivaram e apoiaram desde o início da minha formação como pessoa e médica infectologista. À minha família, principalmente meus pais, Sônia e Jaime, que me motivaram a não desistir dos meus objetivos, me dando suporte em todos os âmbitos da minha vida. Aos meus irmãos e amigos, que fazem a trajetória ser mais leve.

Agradeço à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, instituição onde realizei a maior parte da minha formação e obtive as primeiras referências de médicos e educadores, dentre eles Dr Maia e Dra Célia Franco. Agradeço aos professores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, que também tiveram papel fundamental na minha formação.

Agradeço ao SAE de Infectologia Domingos Alves Meira e à Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, instituições que me acolheram nesta etapa tão importante da minha vida profissional e acadêmica.

Agradeço especialmente à minha orientadora Dra Lenice do Rosário, que não mediu esforços para me ajudar em todas as etapas deste mestrado, sempre com paciência e dedicação. Ao meu coorientador Dr Alexandre Naime, que me encorajou a iniciar na vida acadêmica e me deu todo o suporte, além do Dr Carlos Magno, que me ajudou na idealização da metodologia deste trabalho científico e na análise estatística.

Agradeço ao programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP e ao EAP (Escritório de Apoio à Pesquisa), em especial ao José Eduardo Corrente que dispendeu seu tempo para a análise estatística deste estudo.

Agradeço também aos profissionais e pacientes do SAE de Infectologia Domingos Alves Meira, que permitiram que este trabalho fosse realizado.

RESUMO

Rodrigues, JO. **Efetividade da simplificação da terapia antirretroviral para duas medicações comparada à manutenção de três fármacos no tratamento da infecção pelo HIV.** Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais. Botucatu, 2023

Atualmente, pessoas vivendo com HIV (PVHIV) iniciam a terapia antirretroviral (TARV) precocemente e devem manter o tratamento por toda a vida. Os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos (ITRNs), particularmente o tenofovir (TDF), podem levar a efeitos colaterais em longo prazo, como a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e da taxa de filtração glomerular (TFG). Uma estratégia para mitigar esses efeitos é a simplificação da TARV, que consiste na retirada de um dos ITRNs do esquema terapêutico. Essa estratégia mostrou-se segura e eficaz em ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de vida real. No presente estudo, foram comparadas duas coortes retrospectivas, de 152 pacientes que tiveram a TARV simplificada devido principalmente à osteopenia, osteoporose ou diminuição da TFG e 306 pacientes que não tiveram seu esquema antirretroviral simplificado no período de abril de 2013 a setembro de 2022. O objetivo foi demonstrar a não inferioridade da TARV simplificada com lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG) ou 3TC e darunavir com booster de ritonavir (DRV/r) na manutenção da carga viral (CV) indetectável em comparação com a terapia tripla e observar se a simplificação do esquema melhora a TFG e a DMO. Verificou-se que a TARV simplificada não foi inferior à terapia tripla em relação à manutenção da CV do HIV indetectável em 95,4% e 97,4% dos pacientes respectivamente. Sete pacientes simplificados e oito não simplificados tiveram a carga viral acima do limite de detecção ao final do seguimento, devido a abandono ou má adesão. Não houve falha virológica em nenhum dos grupos. Foi observada também a diminuição significativa da função renal nos pacientes que mantiveram o TDF no esquema terapêutico, com TFG estimada variando de 101,2 a 94,8 mL/min/1,73m², enquanto naqueles que tiveram o esquema simplificado, houve variação positiva da TFG (TFG final maior que a inicial). Houve melhora da

DMO em um pequeno número de pacientes simplificados (23,3%) e a manutenção da DMO na maioria deles (76,7%), durante o período analisado, em média, de dois anos e meio após a simplificação. Estes achados suportam que a terapia simplificada é tão eficaz quanto a terapia tripla, e apresenta como benefício adicional, a redução dos eventos adversos relacionados ao tenofovir.

Palavras-chave: HIV, simplificação, aids, terapia antirretroviral, darunavir, dolutegravir, lamivudina.

ABSTRACT

Rodrigues, JO. **Effectiveness of simplifying antiretroviral therapy for two medications compared to maintaining three drugs in the treatment of HIV infection.** Presented dissertation to Botucatu Medical School – University Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” for obtaining a Master’s degree in Tropical Disease. Botucatu, 2023

Currently, people living with HIV (PLHIV) start antiretroviral therapy (ART) early and maintain treatment for life. Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), particularly tenofovir (TDF), can lead to long-term side effects such as decreased bone mineral density (BMD) and glomerular filtration rate (GFR). A strategy to mitigate these effects is the simplification of ART, which consists of withdraw one of the NRTIs from the therapeutic scheme. This strategy has been shown to be safe and effective in randomized clinical trials (RCTs) and real-life studies. In the present study, two retrospective cohorts were compared, 152 patients who had simplified ART, mainly due to osteopenia, osteoporosis or decreased GFR and 306 patients who didn’t have their simplified antiretroviral regimen from April 2013 to September 2022. The intention was to demonstrate the non-inferiority of simplified ART with lamivudine (3TC) and dolutegravir (DTG) or 3TC and ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) in maintaining undetectable viral load (VL) compared with triple therapy, as well to observe if simplification improves the results of GFR and BMD. It was found that simplified ART wasn’t inferior to triple therapy in terms of maintaining HIV VL undetectable in 95.4% and 97.4% of patients, respectively. Seven simplified and eight non-simplified patients had detectable VL at the end of follow-up due to noncompliance or poor adherence. There was no virological failure in any of the groups. A significant decrease in renal function was observed in patients who maintained TDF in the therapeutic scheme, with estimated GFR ranging from 101.2 to 94.8 mL/min/1.73m², while in those who had the simplified

scheme, there was a positive variation in eGFR (final eGFR greater than initial). BMD improved in a small number of simplified patients (23.3%) and was maintained in most of them (76.7%) during the observation period of two and a half years, average, after simplification. These findings support that single therapy is as effective as triple therapy, and has the additional benefit of reducing tenofovir-related adverse events.

Key words: HIV, simplification, aids, antiretroviral therapy, darunavir, dolutegravir, lamivudine.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	8
1.1.JUSTIFICATIVA.....	19
1.2. OBJETIVOS.....	20
2. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	20
2.1. CASUÍSTICA E TAMANHO AMOSTRAL	20
2.2. LOCAL DO ESTUDO	20
2.3. DELINEAMENTO DO ESTUDO	21
2.4. TEMPO DE SEGUIMENTO.....	21
2.5. GRUPOS DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	21
2.5.1 Grupo 1: 153 pacientes submetidos à simplificação do esquema.....	21
2.5.2 Grupo 2: 306 pacientes com manutenção da terapia tripla.....	22
2.6. COLETA DE DADOS	22
2.7. COLETA DE EXAMES LABORATORIAIS	22
2.8. CÁLCULOS E INTERPRETAÇÕES DOS EXAMES	23
2.8.1. Cálculo da função renal	23
2.8.2. Avaliação da saúde óssea.....	24
2.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
2.10. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	25
3. RESULTADOS	26
3.1 DESFECHO	26
3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS GRUPOS	26
3.1.1 Características do grupo 1 (pacientes simplificados).....	28
3.1.2 Características do grupo 2 (pacientes não simplificados).....	29
3.2 VARIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (TFGe).....	30
3.3 VARIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO).....	31
4. DISCUSSÃO	33
5.CONCLUSÃO.....	37
6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	38
7.ANEXO 1.....	47

1. INTRODUÇÃO

Em junho de 1981, os primeiros casos de aids foram descritos, pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em homens que fazem sexo com homens (HSHs), brancos, nas cidades de Nova Iorque e Los Angeles nos Estados Unidos da América (EUA). Era o início da pandemia de HIV/aids, que nestes últimos 40 anos resultou em mais de 84 milhões de infecções e 40 milhões de mortes em todo o mundo^{1,2}.

No início da pandemia, o adoecimento e morte por HIV/aids era quase que majoritariamente inevitável, num período de aproximadamente 8 a 10 anos após a infecção².

A utilização da zidovudina (AZT) em 1986, foi a primeira tentativa de controlar a replicação do HIV. Além dos importantes efeitos colaterais relacionados a essa droga, a monoterapia com o AZT mostrou-se incapaz de promover o controle virológico duradouro. Logo após, com o uso de outras medicações como a didanosina (ddI) em 1991 e a zalcitabina (ddC) em 1992, a combinação de dois medicamentos tornou-se a estratégia preferencial para mitigar a seleção de mutações de resistência. Porém, a terapia dupla também falhou em alcançar a supressão virológica sustentada³.

A terapia antirretroviral (TARV) combinada e potente em 1996, contendo três drogas ativas de pelo menos duas classes diferentes, promoveu redução significativa do risco de evolução para aids e do número de mortes pela doença. Esse tem sido o padrão de tratamento da infecção pelo HIV em todo o mundo desde então, devido à capacidade de manter a viremia suprimida em longo prazo¹⁻³.

Os resultados dos estudos START⁴ e TEMPRANO⁵ mostraram, em 2015, que o início imediato da TARV após o diagnóstico (“*test and treat*”), independentemente da contagem de linfócitos T CD4+ (LT CD4+) inicial, resultou numa melhora da sobrevida e diminuição da chance de evolução para aids, já que até então, o tratamento era realizado somente para pacientes com baixas contagens de LT CD4+, já sob risco do comprometimento imunológico. Neste mesmo ano, a Organização Mundial de Saúde (OMS) mudou recomendações globais para iniciar imediatamente

com a TARV para todas as pessoas diagnosticadas com infecção pelo HIV^{1,2}.

O estudo HPTN 052⁶, publicado em 2011, demonstrou que o início precoce da TARV em casais sorodiferentes impediu a transmissão do HIV. Outros estudos foram realizados até que em 2016, com a determinação de “indetectável igual a intransmissível” (I=I), o tratamento passou a se tornar também uma forma de prevenção da transmissão do vírus².

Mesmo com o avanço no tratamento e redução da mortalidade, a infecção pelo HIV ainda mostra altas taxas de incidência e ainda é um grave problema de saúde pública. O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) estima que em 2021 havia cerca de 38,4 milhões de PVHIV no mundo, sendo 1,5 milhão de novos infectados naquele ano e 650.000 novas mortes por aids^{1,2}.

A UNAIDS assumiu o compromisso de mobilização de toda comunidade global em 2014, visando o fim da epidemia de aids no mundo até o ano de 2030. Para isso, lançou a meta 90:90:90, que tinha o objetivo de diagnosticar 90% da população com infecção pelo HIV, promover o acesso ao tratamento para 90% deles e alcançar a supressão virológica em 90% das pessoas em tratamento até a ano de 2020. No entanto, esta meta foi atualizada, neste mesmo ano, para 95:95:95 até 2025, pois mais esforços seriam necessários para que a meta inicial fosse atingida¹.

As diretrizes atuais de tratamento do HIV recomendam esquemas antirretrovirais de primeira linha que consistem em dois inibidores de transcriptase reversa, análogos de nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN/t), como *backbone*, combinados com um terceiro agente que pode consistir em um inibidor da transcriptase reversa, não análogo de nucleosídeo (ITRNN), inibidor de protease (IP) ou inibidor de integrase (INI)¹⁻³.

Nas últimas duas décadas, a TARV foi capaz de manter a supressão viral em longo prazo e, com isso, a expectativa de vida de PVHIV é atualmente muito semelhante à da população geral^{3,7,8}.

Com a TARV eficaz, o envelhecimento saudável tornou-se um dos principais objetivos no tratamento das PVHIV. As complicações e

comorbidades não associadas ao vírus, como doenças cardiovasculares, ósseas e renais, além dos cânceres, são, na atualidade, causas mais importantes de morbidade em PVHIV do que as infecções oportunistas⁹.

O uso de ITRNs, principalmente análogos de timidina, pode estar associado a efeitos colaterais graves, tais como, lipodistrofia e toxicidade mitocondrial, relacionados ao AZT ou aumento do risco cardiovascular associado ao abacavir (ABC). A exposição em longo prazo é um fator de risco para esses efeitos colaterais frequentemente cumulativos¹⁰. O tenofovir (TDF) é uma das drogas de escolha para início da TARV como parte do *backbone* e está associado à nefrotoxicidade e diminuição da densidade mineral óssea (DMO)¹⁰.

Esta nefrotoxicidade causada pelo tenofovir está relacionada com declínio acelerado da taxa de filtração glomerular (TFG) e disfunção tubular proximal, que podem ser reversíveis¹¹⁻¹³. Em relação à diminuição da DMO, os mecanismos relacionados à sua causa permanecem incertos, mas podem incluir toxicidade mitocondrial, perda de fosfato urinário e osteodistrofia renal¹⁴. Em um determinado estudo, foi avaliada melhora da DMO após 48 semanas da suspensão do TDF^{13, 15}.

Estudos observacionais mostram alta incidência de tubulopatia proximal subclínica, que ocorre devido à incapacidade de reabsorção de solutos no túbulo proximal, com aumento de proteínas urinárias de baixo peso molecular, fosfato, glicose, aminoácidos e ácido úrico urinários^{11,16}. Na síndrome de Fanconi, além destas anormalidades tubulares, o paciente também pode apresentar declínio da TFG, dor óssea e fraturas patológicas. Em uma revisão de série de casos, observou-se que a síndrome de Fanconi desenvolveu-se em média 11 meses após o início do TDF; no entanto, também foi relatada após oito anos de tratamento¹⁶.

As anormalidades tubulares proximais geralmente desaparecem com a interrupção do TDF, porém, a proteinúria e a diminuição da TFG podem persistir. A razão albumina/proteína urinária menor do que 0,4 tem sido usada como marcador de proteinúria tubular. A dosagem de proteinúria é

recomendada ao menos uma vez por ano em PVHIV de acordo com o guideline da *Infectious Disease Society of America (IDSA)*¹⁶.

Apesar da tubulopatia proximal subclínica induzida pelo TDF ser de diagnóstico laboratorial, a biópsia renal pode confirmar demonstrando necrose tubular aguda e mitocôndrias dismórficas nas células dos túbulos proximais. Dessa forma, associa-se o mecanismo da nefrotoxicidade do TDF à disfunção mitocondrial. Após inibição da replicação do DNA mitocondrial, há apoptose e acidose láctica. O túbulo proximal mostra-se mais vulnerável a essa disfunção mitocondrial, já que tem capacidade de geração de adenosina trifosfato (ATP) via anaeróbia limitada¹⁶.

O TDF entra nas células do túbulo proximal através de transportadores de ânions orgânicos (OAT) na membrana basolateral e sai da célula principalmente por meio da proteína multidroga resistente (MDR2), localizada na membrana apical e que tem papel na secreção do TDF para os túbulos renais. Medicamentos que bloqueiam estes transportadores atuam aumentando a concentração plasmática do TDF – um exemplo é o ritonavir, um substrato da MDR2. PVHIV que utilizam TARV contendo IP potencializado pelo ritonavir têm aumento da exposição plasmática ao TDF e, portanto, aumento da nefrotoxicidade^{16,17}.

Outros fatores de risco estabelecidos para a tubulopatia proximal induzida pelo TDF incluem idade mais avançada, baixo *clearance* de creatinina (ClCr) inicial e longo período de exposição ao TDF^{16,17}.

A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser realizada a cada seis meses em PVHIV que se apresentem estáveis. Para o cálculo da TFGe é utilizada uma fórmula baseada na creatinina sérica desenvolvida pela *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD - EPI). Essa estimativa é afetada pelos extremos de massa muscular e por medicamentos que interferem na secreção de creatinina, como o dolutegravir (DTG). Uma alternativa para calcular a TFGe é a utilização da dosagem sérica da cistatina – C, porém, esse exame não é realizado rotineiramente devido ao seu alto custo¹⁶.

Os estudos observacionais têm demonstrado altas taxas de queda de TFGe com o uso de TDF. Em artigo de revisão foram relatados declínio da TFGe com o uso de TDF, em uma coorte espanhola e outra japonesa, com CíCr < 60 ml/min, com incidências, respectivamente, de 29,2/1.000 pessoas/ano e 20,6/1.000 pessoas/ano¹⁶. No estudo observacional de 12 anos realizado em Tóquio, encontrou-se rápida queda na TFGe nos primeiros três meses de uso do TDF (-26,4 *versus* 7,4 mL/min/1,73 m²/ano no grupo controle). Após esse período, a queda da TFGe foi de -2,11 mL/min/1,73 m²/ano no grupo em uso de TDF e -1,24 mL/min/1,73 m²/ano no grupo controle¹⁸.

Embora a TFGe possa se recuperar com a descontinuação do TDF, alguns pacientes mantêm a alteração da função renal. Idade mais avançada e maior tempo da infecção pelo HIV foram associados a menores chances de recuperação renal completa¹⁹.

PVHIV têm maior prevalência de osteopenia e osteoporose, assim como risco aumentado de fratura óssea em comparação às pessoas não infectadas pelo vírus^{9,16,20}. Há outros fatores que causam redução da DMO além da TARV, incluindo presença de citocinas inflamatórias e proteínas relacionadas ao HIV, presentes nos osteoblastos, que aumentam a renovação óssea. Fatores do hospedeiro também podem contribuir para a perda óssea, como baixo peso corporal, coinfeção com o vírus da hepatite C e tabagismo^{9,20}.

Dados de estudos clínicos e experimentais sugeriram que a ativação imune crônica e aumento de citocinas inflamatórias pró-reabsorção óssea, podem impactar negativamente na massa óssea. As proteínas Vpr e gp120 do HIV foram associadas à estimulação da atividade dos osteoclastos e indução da disfunção e apoptose dos osteoblastos *in vitro*. Esses efeitos podem ser mediados ou exacerbados pelas citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6)^{9,21}.

Com o início da TARV, a inflamação diminui acentuadamente e a renovação óssea aumenta. Inicialmente, essa mudança foi considerada benéfica para a saúde óssea. Entretanto, estudos subsequentes, incluindo o

estudo “START” demonstraram que a perda óssea em pacientes que iniciaram TARV foi muito maior do que em PVHIV que não iniciaram tratamento^{21,22}. Dados de múltiplos estudos, principalmente com regimes contendo ITRN de escolha (TDF e lamivudina (3TC)), revelam perda de 2% a 6% na DMO pela absorciometria de raios-X de dupla energia ou DXA (do inglês *Dual-energy X-ray absorptiometry*) na coluna lombar ou no quadril dentro de 96 semanas após o início da TARV²¹.

A maioria dos estudos sugere que o TDF tem efeito negativo no metabolismo ósseo, principalmente, quando associado à IP potencializado com ritonavir (IP/r), entretanto, o mecanismo exato como isso acontece ainda não é conhecido. Devido à disfunção do túbulo proximal, a perda urinária de fosfato pode levar à hipofosfatemia, acidose e diminuição da mineralização óssea. Porém, mesmo na ausência de tubulopatia proximal, seu uso está associado a maior declínio na DMO. Há estudos que investigam a contribuição da insuficiência de vitamina D nas elevações discretas no hormônio da paratireoide (PTH) que têm sido documentadas *in vitro*, mas a significância clínica não é bem definida. Além disso, o TDF tem sido frequentemente relacionado à maior perda óssea quando associado à IP/r do que com ITRNN e INI^{9,16,20,21,23}.

Alguns estudos demonstraram que marcadores de remodelação óssea podem estar significativamente aumentados em pacientes que iniciaram TARV com TDF quando comparados a outros ITRN. Os principais marcadores de formação óssea incluem osteocalcina (OC), fosfatase alcalina óssea (FAO), marcadores específicos da função dos osteoblastos e o marcador de reabsorção óssea, telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX). Nos estudos “ASSERT” e “AIDS Clinical Trials Group” (ACTG) 5224s, houve aumento significativo dos marcadores de remodelação óssea no grupo que iniciou TDF em relação ao grupo que iniciou outros ITRN (ABC e 3TC), em 24 e 48 semanas após o início da TARV. Esse aumento foi associado à concomitante perda da DMO^{21,23-25}.

Em um estudo global para verificação da segurança do TDF nos primeiros quatro anos de utilização da droga, a incidência de anormalidades

e fraturas ósseas foi baixa²⁶. No entanto, em estudo posterior, Komatsu et al.²⁰ revelaram que a exposição cumulativa ao TDF foi um fator de risco independente para fraturas relacionadas à osteoporose. Tratou-se de uma coorte observacional realizada no Japão, na qual foram avaliadas PVHIV em uso de TARV contendo TDF por mais de oito anos para avaliar os efeitos da exposição em longo prazo. Nesse estudo, a incidência de fraturas relacionadas à osteoporose foi maior em mulheres mais velhas (média de 65 anos), na pós-menopausa. Esses achados são consistentes com as estatísticas correspondentes da população geral, em que a osteoporose está fortemente associada à idade avançada e ao sexo feminino²⁰.

Neste mesmo estudo, em relação ao sexo masculino, pessoas mais jovens foram afetadas (média de 43 anos de idade), o que difere da população geral. A principal diferença entre os dois grupos ocorreu na duração média da exposição ao TDF até o momento da fratura, que foi de 123 dias nas mulheres e 1437 dias nos homens. Portanto, a duração da exposição ao TDF é provavelmente um dos principais fatores de risco para fraturas ósseas relacionadas à osteoporose em PVHIV²⁰.

As diretrizes atuais para o tratamento de PVHIV recomendam o rastreamento com DXA para osteoporose em mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos de idade²⁸. Porém, os resultados do referido estudo sugerem que homens mais jovens também podem estar em risco de fraturas ósseas se tiverem sido expostos ao TDF por mais de cinco anos. Dessa forma, deve-se considerar o risco de fraturas ósseas relacionadas à osteoporose em pacientes infectados pelo HIV que estão recebendo tratamento por longos períodos, mesmo em homens relativamente jovens²⁰.

Um efeito benéfico do TDF é a possível ação hipolipemiante. Algumas pesquisas mostraram que o TDF tem propriedade redutora de lipídeos e que seu uso em vez de outros ITRN pode melhorar o perfil lipídico de pacientes com dislipidemia^{8, 12,29}. Um estudo multicêntrico comparou pacientes em uso de terapia tripla com TDF e pacientes em monoterapia com IP/r (DRV/r ou LPV/r). Pacientes dislipidêmicos e em supressão virológica que utilizaram TDF tiveram diminuição significativa

do colesterol total (CT), não HDL-c (*high density lipoprotein cholesterol*) e LDL-c (*low density lipoprotein cholesterol*) após 12 semanas³⁰. Com base nos resultados desse e de outros estudos, é difícil determinar as implicações clínicas e o impacto sobre o risco cardiovascular em longo prazo, já que houve redução significativa também do HDL-c, e não houve melhora da razão CT/HDL-c após a exposição ao TDF^{8, 12,29}.

Dada a necessidade de manter a TARV por toda a vida para impedir a progressão da doença e reduzir o risco de morbimortalidade, algumas opções de simplificação da TARV estão sendo estudadas para minimizar a toxicidade e manter a efetividade do tratamento.

Estratégias de simplificação incluem terapias com duas classes de antirretrovirais, compostas na maioria dos estudos por 3TC ou emtricitabina (FTC), que demonstraram sua eficácia em ensaios clínicos randomizados (ECRs) em combinação com IP/r como lopinavir/r, (LPV/r), atazanavir/r (ATV/r), darunavir/r (DRV/r), bem como os INI, raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG), provando ser eficaz em mais de 95% dos pacientes^{3,7,8,10, 13-15}.

Os primeiros ensaios clínicos randomizados, KITE e SPARE, foram publicados em 2012 e compararam a terapia tripla com esquemas simplificados com LPV/r + RAL e DRV/r + RAL, respectivamente, demonstrando não inferioridade da terapia simplificada em relação à terapia com três drogas^{31,32}. Um estudo mais recente, de 2020, no qual foi utilizada terapia com IP/r + INI foi o DUALIS, que demonstrou não inferioridade do esquema com DRV/r + DTG em relação à terapia tripla³³.

Em 2015, os ensaios clínicos SWORD-1 e SWORD-2 levaram à aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) do regime contendo duas classes de antirretrovirais em pacientes com supressão da carga viral por pelo menos seis meses. Nesses estudos, foi utilizado o DTG associado à rilpivirina (RPV), um ITRNN, para simplificação da TARV. Foi demonstrada eficácia semelhante à da terapia tripla em relação à manutenção da supressão virológica, sem aumento no risco de resistência e diminuição dos biomarcadores de remodelação óssea após 48 semanas³⁴.

Com base nos dados deste estudo, recomendou-se a simplificação para DTG + RPV em pacientes com supressão virológica e sem resistência a qualquer agente ou histórico de falha virológica. Uma limitação dessa associação é a necessidade da RPV ser administrada com alimento para melhor absorção, não podendo ser administrada com antiácidos^{7,13,34}.

Um subestudo (202094) do SWORD-1 e do SWORD-2 avaliou alterações na DMO e nos biomarcadores de renovação óssea após a simplificação. Houve aumento percentual significativo da DMO nas regiões lombar e quadril após 48 semanas nos participantes que mudaram para DTG + RPV em comparação com aqueles que continuaram o esquema contendo TDF. Além disso, houve diminuição nos biomarcadores de remodelação óssea nos pacientes que tiveram seu esquema ARV simplificado¹⁵.

Há também alguns estudos sobre simplificação envolvendo IP/r associados à 3TC, como o DUAL- GESIDA³⁵, em 2017, que demonstrou não inferioridade do esquema simplificado com DRV/r + 3TC em relação à terapia com 2 ITRNs + DRV/r para manutenção da CV indetectável. Antes deste estudo, os ensaios clínicos randomizados SALT³⁶ e ATLAS³⁷ também demonstraram a eficácia da terapia dupla com ATV/r + 3TC, que não foi inferior à terapia tripla após 48 semanas de seguimento. O estudo OLE³⁸ em 2015 também havia demonstrado a não inferioridade da terapia dupla com o LPV/r + 3TC em relação ao esquema com três drogas. Nestes estudos, os pacientes eram virológicamente supressos há pelo menos seis meses e sem histórico de falha virológica prévia, sem mutações que levam à resistência aos esquemas antirretrovirais em uso.

Os ECRs também demonstraram não inferioridade do esquema com 3TC + DTG em relação à terapia tripla com 2ITRNs + DTG, como em 2018 com o estudo ASPIRE³⁹ e em 2020 e 2021 com o estudo DOLAM⁴⁰ e TANGO⁴¹. Nestes estudos, foram avaliados pacientes que tiveram sua TARV modificada para DTG + 3TC em vigência de supressão viral por mais de seis meses. Esta terapia dupla provou ser um tratamento seguro e eficaz em indivíduos virológicamente suprimidos, com longa história de infecção pelo HIV^{7,39-41}.

Nos estudos randomizados duplo cegos, GEMINI 1 e GEMINI 2, foram avaliados pacientes virgens de tratamento, que iniciaram com terapia dupla. Na semana 96, DTG + 3TC (N = 716) foi não inferior a DTG + TDF + FTC (N = 717) em relação à meta de carga viral (CV) plasmática do HIV indetectável (< 50 cópias/mL). Onze (1,5%) pacientes em uso de DTG + 3TC e sete (1,0%) em uso de DTG + TDF + FTC tiveram falha virológica. Nestes, não foi evidenciada nenhuma mutação de resistência aos ITRN ou INI. Além disso, o grupo que fez uso de DTG + 3TC teve significativamente menos eventos adversos ósseos e renais em relação ao grupo que fez uso da terapia contendo TDF (19,6% vs 25,0%)⁸.

Os estudos observacionais de vida real estão emergindo na mesma direção, comprovando a efetividade de esquemas simplificados baseados tanto em IP/r + 3TC, quanto em DTG + 3TC. Nesses estudos, as taxas de falha virológica foram inferiores a 10,0% (semelhantes aos ECRs) em períodos de análise que variam de dois a três anos⁴²⁻⁵².

Em um estudo publicado em 2014, foi realizado o seguimento de uma coorte prospectiva de 48 PVHIV em terapia tripla e sem coinfeção com o vírus da hepatite B (VHB), com CV HIV indetectável por um tempo médio de 1.263 dias. A principal causa de mudança para terapia simplificada foi a toxicidade renal atribuída ao TDF. Esses pacientes, que estavam em tratamento com terapia baseada em 3TC + TDF + IP/r ou 3TC + TDF + EFZ, tiveram sua terapia simplificada para 3TC + DRV/r, tomada única diária. Foram seguidos 104,3 pacientes-ano (média de dois anos e meio de seguimento) e somente dois (4%) dos pacientes falharam, devido a não adesão e perda de seguimento. Em pacientes que tiveram a toxicidade renal como causa da simplificação, não houve melhora significativa da TFG durante o primeiro ano de seguimento (de 63,3 para 68, ml/min), porém houve melhora significativa neste período da razão proteína/creatinina urinária de 171 para 126 mg/g, com $p = 0,04$. A média da TFG melhorou durante o período total de seguimento (de 86 para 96,1 ml/min), porém sem significância estatística ($p=0,13$)⁴⁵.

No estudo de vida real DOLULAM ⁴³, apresentado no 9º IAS (*International Aids Society*) em Paris, 2017, uma coorte prospectiva de 27 pacientes em supressão virológica há mais de 12 meses, tiveram seu esquema simplificado com 3TC + DTG. Esses pacientes foram seguidos durante 96 semanas e nenhum deles apresentou falha virológica ao final do seguimento. Dois pacientes descontinuaram o tratamento por má adesão e um apresentou *blip* (CV HIV: 52 cópias/ml) e teve o esquema modificado para terapia tripla⁴³.

Em um estudo de coorte italiano multicêntrico prospectivo, publicado em 2017, foram seguidos 94 pacientes com CV indetectável há pelo menos seis meses, em uso de terapia tripla, na ausência de falha virológica prévia ou infecção pelo VHB, que tiveram a TARV simplificada com 3TC + DTG. Os motivos da simplificação foram eventos adversos (diminuição da função renal ou osteoporose relacionada ao TDF, sem possibilidade de mudança para o ABC devido alto risco cardiovascular), interações medicamentosas (por exemplo, pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C que iriam iniciar antivirais de ação direta). A mudança para terapia simplificada com DTG foi, portanto, uma decisão tomada durante a prática clínica e discutida entre médico e paciente. Os pacientes que tiveram sua terapia simplificada foram seguidos por 24 semanas e nenhuma falha virológica foi detectada, somente um paciente descontinuou a terapia devido à má adesão e dois morreram por outras causas não relacionadas ao HIV⁴⁷.

Realizar a simplificação da terapia antirretroviral combinada no cenário de supressão da CV do HIV tem como objetivo, portanto, preservar a supressão virológica e diminuir a toxicidade metabólica relacionada à medicação. Antes da modificação, deve ser realizada revisão do histórico de TARV do paciente e de falhas virológicas prévias, por análise da presença de mutações de resistência em exames de genotipagem, interações medicamentosas, desejo ou não do paciente em mudar a terapia. Além disso, o agente antirretroviral principal numa terapia simplificada deve ter alta potência e alta barreira genética ^{7,10,13-15}.

Considerando os dados científicos tanto de ECRs quanto de estudos de vida real, no Brasil, 3TC associado à DTG ou DRV/r foram avaliados como estratégias de simplificação da TARV, de acordo com a Nota técnica 22/2021⁴⁴, já que são drogas com alta barreira genética e demonstraram segurança e eficácia na manutenção da supressão virológica. A simplificação da TARV deve ser realizada quando não houver possibilidade do uso dos ITRNs: TDF, ABC e AZT. Além disso, o paciente deve estar indetectável em pelo menos duas determinações consecutivas da CV com intervalo de seis meses, e não ter histórico de resistência aos antirretrovirais, ou seja, sem falha virológica prévia^{5, 44, 52}.

1.1. Justificativa

Vários ECRs demonstraram a eficácia da simplificação da TARV na manutenção da CV indetectável, assim como alguns estudos de vida real, ainda que em menor número.

As PVHIV que são tratadas na prática clínica diária seriam as mais beneficiadas com a mudança para uma terapia com menos efeitos colaterais. Em vida real, a maioria dos pacientes que são candidatos à simplificação já tem alguma lesão relacionada principalmente ao uso do TDF em longo prazo, como osteopenia/osteoporose ou diminuição da função renal. Partindo do pressuposto de que a retirada do TDF do esquema melhoraria essas lesões, a simplificação seria uma ótima estratégia de tratamento, já que as outras opções de ITRNs para manutenção da terapia tripla podem ter outros efeitos colaterais graves, e a capacidade de manutenção da supressão virológica com a terapia simplificada tem embasamento científico.

É importante também que sejam realizados estudos de vida real para avaliar se, além da manutenção da efetividade do tratamento, a simplificação do esquema melhora a densidade mineral óssea e função renal, já que os estudos que avaliam essas questões em vida real ainda são escassos.

1.2. Objetivos

Os objetivos deste trabalho foram demonstrar a não inferioridade da TARV simplificada com 3TC + DTG e 3TC + DRV/r na manutenção da CV indetectável em comparação com a terapia tripla, assim como observar se a simplificação do esquema melhora a taxa de filtração glomerular e a densidade mineral óssea.

2. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

2.1. Casuística e tamanho amostral

O estudo foi realizado a partir de uma coorte pareada, mista, concorrente e não concorrente de 153 PVHIV que realizam seguimento no Serviço, que fazem uso regular de TARV e que tiveram seu esquema simplificado. Para comparação, no mesmo período, foram randomizadas 306 PVHIV, numa proporção de dois para um, que também realizam seguimento no mesmo Serviço e fazem uso da TARVc, mas que não tiveram seu esquema antirretroviral simplificado.

A randomização foi realizada a partir do prontuário eletrônico do paciente, sorteados para cada paciente simplificado, dois pacientes não simplificados atendidos no mesmo dia.

2.2. Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM) que é centro de referência regional para atendimento de PVHIV em Botucatu e cidades vizinhas. É também palco de ensino e pesquisa, unidade própria da Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP), Organização Social de Saúde, que mantém vínculos com a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)-UNESP e com o Hospital das Clínicas da FMB (HCFMB). Esse complexo é responsável pelo atendimento de 1,8 milhão de pessoas, de 68 municípios do centro-oeste paulista, mas, principalmente, dos 30 municípios que compõem a região de Botucatu, o que corresponde a 600 mil habitantes. O SAEI-DAM atende atualmente cerca de 1.400 pacientes infectados pelo HIV/aids e em TARV.

2.3. Delineamento do estudo

Tratou-se de estudo de coorte pareada, mista, concorrente e não concorrente.

2.4. Tempo de seguimento

O tempo de seguimento dos pacientes foi de abril de 2013 a setembro de 2022.

2.5. Grupos de estudo e critérios de inclusão e exclusão

2.5.1 Grupo 1: 153 pacientes submetidos à simplificação do esquema

Foram incluídos 153 PVHIV com 18 anos ou mais, com CV plasmática do HIV indetectável há pelo menos 12 meses, em uso de TARV (2 ITRNs + 1 ITRNN, 2 ITRNs + 1 IP/r ou 2 ITRNs + 1 INI). A simplificação do esquema de cada participante do estudo foi indicada e realizada por seus médicos assistentes.

A simplificação da TARV foi realizada com 3TC associado ao DTG ou ao DRV/r. Como só havia um paciente cuja simplificação tinha sido realizada com DTG + DRV/r, ele foi excluído da análise. Dessa forma, o número de participantes deste grupo passou a ser 152.

Os principais critérios para simplificação da TARV foram presença de osteopenia ou osteoporose em DXA e/ou TFG_e < 75 mL/min/1,73 m² em pacientes sem histórico de falha virológica prévia. A simplificação foi realizada também em pacientes com efeitos colaterais relacionados a outros ITRNs, como anemia e lipodistrofia associadas ao AZT, risco cardiovascular aumentado em uso de ABC, ou no caso de descontinuação de didanosina (ddI), um ITRN que foi retirado do arsenal terapêutico para HIV no Brasil, em 2016.

Os critérios de exclusão foram apresentar falha virológica prévia, com presença de mutações em exames de genotipagem prévios, infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB).

2.5.2 Grupo 2: 306 pacientes com manutenção da terapia tripla

Foram incluídos neste grupo 306 PVHIV que mantiveram o uso da TARV, com esquema tríplice (2 ITRNs + 1 ITRNN, 2 ITRNs + 1 IP/r ou 2 ITRNs + 1 INI), por não apresentarem critérios para simplificação do esquema. Foram incluídos os pacientes com 18 anos ou mais de idade e com CV indetectável.

2.6. Coleta de dados

Foram coletados pela própria pesquisadora de forma retrospectiva, pela análise de prontuário eletrônico dos pacientes, os seguintes dados demográficos: idade no início do seguimento, sexo, raça. No grupo 1, data e motivo de simplificação do esquema terapêutico (osteopenia, diminuição da TFG, suspensão do ddI, AZT ou ABC, ou indicação médica não especificada em prontuário), bem como esquemas pré e pós-simplificação. No grupo 2, esquema antirretroviral inicial e final utilizados.

Para o grupo 1, foram coletados os resultados dos exames de densitometria óssea pré e pós-simplificação, solicitados na rotina do atendimento ambulatorial e realizados no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

2.7. Coleta de exames laboratoriais

Foram coletados os resultados dos seguintes exames complementares realizados no momento da inclusão no estudo (pacientes com esquemas simplificados ou não) e no final do período de seguimento: cargas virais plasmáticas do HIV, creatinina sérica para cálculo da TFG_e, que são exames realizados na rotina do atendimento de pacientes infectados pelo HIV/aids no Serviço. Esses exames são coletados a cada seis meses de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (2018), do Ministério da Saúde do

Brasil²⁸. A dosagem da creatinina é realizada no Laboratório de Análises Clínicas do HCFMB, por equipamentos automatizados.

As quantificações das cargas virais plasmáticas do HIV são realizadas no Laboratório de Biologia Molecular do HCFMB. As cópias de RNA plasmático de HIV-1 foram medidas por reação em cadeia de polimerase (PCR) quantitativa (*HIV Monitor Test kit version 1.5, Roche Molecular System, Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland*), de acordo com as instruções do fabricante. Este ensaio tem limite de detecção de 40 ou 50 cópias de RNA de HIV-1/mm³.

Para os resultados das CV plasmáticas do HIV de cada indivíduo foi consultado o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), do Ministério da Saúde, no qual são cadastrados os resultados desses exames pelo Laboratório executor.

2.8. Cálculos e interpretações dos exames

2.8.1. Cálculo da função renal

A TFGe foi calculada com utilização da equação *CKD-EPI*, baseada na creatinina sérica. A alteração da função renal foi definida como a modificação da TFGe em ml/min/1,73 m² em relação ao valor na inclusão, tanto no grupo dos pacientes com esquemas simplificados, quanto no grupo dos pacientes com esquemas não simplificados. A classificação da TFGe foi realizada de acordo com as diretrizes do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group*, de 2013²⁶.

- Grau 1: TFGe maior ou igual a 90 ml/min/1,73 m² (normal)
- Grau 2: TFGe entre 89 e 60 ml/min/1,73 m² (levemente diminuída)
- Grau 3a: TFGe entre 59 e 45 ml/min/1,73 m² (leve a moderadamente diminuída)
- Grau 3b: TFGe entre 44 e 30 ml/min/1,73 m² (moderada a gravemente diminuída)
- Grau 4: TFGe entre 29 e 15 ml/min/1,73 m² (gravemente diminuída)
- Grau 5: TFGe menor que 15 ml/min/1,73 m² (falência renal)

A TFGe foi calculada no momento da simplificação do esquema e na data da última coleta de exames laboratoriais, no grupo 1. No grupo 2, ela foi calculada no início e no final do seguimento.

2.8.2. Avaliação da saúde óssea

Coluna lombar e colo do fêmur foram avaliados por equipamento DPX-MD (*Hologic® Discovery A*) que utiliza o sistema DXA (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*). Esse exame é realizado rotineiramente neste Serviço em pacientes que fazem uso de terapia combinada com TDF há mais de cinco anos e em homens com mais de 40 anos e mulheres no período da pós-menopausa. Os pacientes foram classificados de acordo com o *T score*, maior que -1,5: DMO normal; entre -1,5 e -2,5: osteopenia; menor que -2,5: osteoporose. Os resultados foram interpretados conforme o “Consenso da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica de 2008”⁵⁵.

2.9. Análise estatística

Os dados obtidos foram digitados em planilha Excel para posterior análise. Foi inicialmente realizada análise descritiva com o cálculo de média, desvios padrão, valores mínimo e máximo e, mediana para variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas estratificadas por grupo (simplificados e não simplificados).

As comparações de médias entre grupos para variáveis quantitativas foram realizadas utilizando teste *t-Student* em caso de dados simétricos. Em caso de assimetria, foi utilizado um ajuste em distribuição gama para tais comparações.

Médias para dados pareados (TFG) foram comparadas por meio do teste t-pareado. A variação da TFG antes e após simplificação foi analisada pelo Teste de *Mann-Whitney*.

Valores de DMO pré e pós-simplificação foram associados por teste qui-quadrado de tendência.

O sucesso terapêutico (CV indetectável ao final do seguimento) foi avaliado por meio da análise de sobrevivência de *Kaplan Meier* (estatística de *log rank*).

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram feitas pelos programas *SAS for windows*, v.9.4 e *SPSS27 (IBM, Armonk, NY, USA)* e com o auxílio dos profissionais do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB).

2.10. Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMB-UNESP em 5 de julho de 2022 sob o número CAE: 59638222.0.0000.5411, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

3. RESULTADOS

3.1 Desfecho

Quanto ao desfecho “carga viral indetectável”, não houve diferença na comparação entre os grupos, pois entre os 306 pacientes não simplificados, 298 (97,4%) permaneceram com CV indetectável ao final do seguimento, o mesmo ocorrendo com 148 (95,4%) do grupo dos simplificados ($p= 0,499$). De acordo com o Gráfico 1, a permanência dos pacientes com CV indetectável ao longo do tempo foi semelhante comparando-se os dois grupos de pacientes.

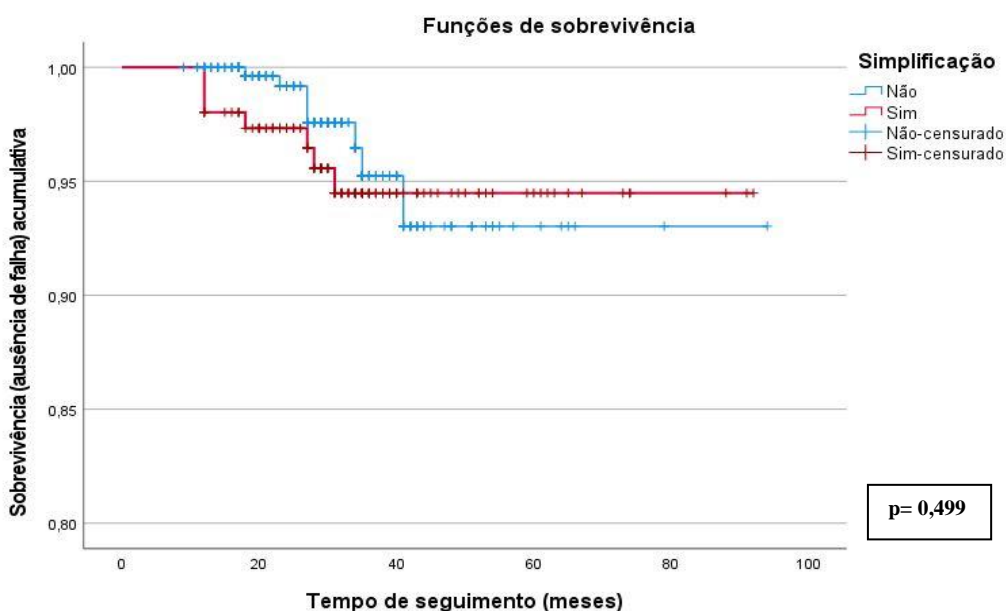


Gráfico 1. Curva de Kaplan Meier demonstrando sucesso terapêutico (carga viral indetectável) de 458 pessoas que vivem com HIV, com esquemas antirretrovirais simplificados e não simplificados. Botucatu, 2022

3.2 Características gerais dos grupos

A média de idade no grupo dos 152 pacientes simplificados foi de $54,7 \pm 11,6$ anos, enquanto a dos 306 pacientes não simplificados foi de $42,4 \pm 11,6$ anos. Os grupos, portanto, mostraram-se heterogêneos em

relação à média de idade ($p < 0,001$). Em relação à raça, os grupos foram heterogêneos, apesar da maioria dos pacientes serem da raça branca, com 83,3% dos não simplificados e 88,2% dos simplificados. O grupo dos pacientes não simplificados teve porcentagem maior de pacientes da raça negra (11,4% contra 3,3% dos simplificado, $p = 0,0076$). Em relação ao sexo, os grupos foram homogêneos, já que tiveram a maioria dos pacientes do sexo masculino, sendo 56,9% dos não simplificados e 63,2% dos simplificados ($p = 0,1972$).

Em relação ao tempo de seguimento houve diferença entre os grupos, pois os pacientes simplificados tiveram média de seguimento de $34,5 \pm 14,8$ meses, enquanto aqueles não simplificados foram seguidos em média por $29,4 \pm 11,2$ meses ($p < 0,001$).

Os dados acima citados estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas das 458 pessoas que vivem com HIV estudadas e comparação entre os grupos. Botucatu, 2022.

Variáveis	Simplificados (N=152)	Não simplificados (N=306)	Valor de p
Idade média (em anos)	$54,7 \pm 11,6$	$42,4 \pm 11,6$	$<0,001$
Sexo – N (%)			
Masculino	96 (63,2)	174 (56,9)	0,1972
Feminino	56 (36,8)	132 (43,1)	
Raça – N (%)			
Branca	134 (88,2)	255 (83,3)	0,0076
Parda	13 (8,6)	16 (5,2)	
Negra	5 (3,3)	35 (11,4)	
Tempo de seguimento (meses)	$34,5 \pm 14,8$	$29,4 \pm 11,2$	$<0,001$
N: número			Teste <i>t- Student</i>

Em relação aos pacientes não simplificados (N=306), oito tiveram carga viral acima do limite de detecção no final do seguimento, sendo que seis deles tiveram má adesão, ou seja, relataram que fizeram uso irregular da TARV e evoluíram com CV entre 100 e 1000 cópias/ml. Entre os motivos estão recaída no etilismo (três pacientes), depressão (um paciente) e esquecimentos frequentes (dois pacientes). Dois pacientes abandonaram o tratamento (não fizeram uso da medicação antirretroviral e não compareceram à consulta de retorno) devido à depressão e dependência química.

Dentre os simplificados (N=152), sete pacientes tiveram carga viral detectável no final do seguimento. Dentre estes, dois pacientes não compareceram mais em consultas e apresentaram CV detectável maior que mil cópias/ml ao final do seguimento. Quatro relataram má adesão com a terapia simplificada e apresentaram CV entre 100 e 1000 cópias/ml. As causas da má adesão envolveram questões psicológicas e sociais e não foram relacionadas a efeitos colaterais envolvendo a TARV. Uma paciente apresentou carga viral de 66 cópias/ml (possível *blip* viral). Nestes pacientes que mantiveram o seguimento, foi reintroduzida a terapia tripla.

3.1.1 Características do grupo 1 (pacientes simplificados)

Dentre os 152 pacientes deste grupo, 65 (42,7%) foram simplificados com esquema contendo 3TC + DRV/r, e 87 (57,2%) com esquema 3TC + DTG.

Os motivos da simplificação ocorreram devido à osteopenia/osteoporose em 71 (46,7%) pacientes, diminuição da TFGe em 50 (32,9%) pacientes, suspensão de outros ITRN (ddI, AZT ou ABC) em 24 (15,8%) pacientes e por outra indicação médica em sete pacientes (4,6%). O motivo “outra indicação médica” abrangeu pacientes com interações medicamentosas, comorbidades ou uso de medicamentos que apresentavam risco potencial de evoluir para toxicidade renal ou óssea.

Em relação ao esquema de TARV antes da simplificação, 46 (30,0%) pacientes faziam uso de 3TC + TDF + ITRNN, 42 (27,4%) de 3TC + TDF + INI, 40 (26,1%) de 3TC + TDF + IP/r, 25 (16,3%) pacientes

recebiam esquema sem TDF (3TC associada a ABC, AZT ou ddI + IP/r ou ITRNN), conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Características das 152 pessoas que vivem com HIV do Grupo 1 (pacientes com esquemas antirretrovirais simplificados), de acordo com os motivos de simplificação e esquemas utilizados anteriormente. Botucatu, 2022.

Motivos de simplificação	Pacientes Simplificados (N= 152) N (%)
Osteopenia/Osteoporose	71 (46,7)
Diminuição da TFGe	50 (32,9)
Suspensão de outros ITRN (ddI, AZT ou ABC)	24 (15,8)
Outra indicação médica	7 (4,6)
Esquema de TARV antes da simplificação	
3TC + TDF + ITRNN	46 (30,2)
3TC + TDF + INI	42 (27,6)
3TC + TDF + IP/r	39 (25,6)
Esquemas sem TDF (3TC associado a ABC, AZT ou ddI + IP/r ou ITRNN).	25 (16,4)

TFGe= Taxa de filtração glomerular estimada; ITRN= inibidor da transcriptase reversa nucleos(t)ídeo; ITRNN= inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo; INI= inibidor da integrase, IP/r = inibidor da protease com *booster* de ritonavir; TARV= terapia antirretroviral; ddI= didanosina; AZT = zidovudina; ABC= abacavir; 3TC= lamivudina, TDF=tenofovir

3.1.2 Características do grupo 2 (pacientes não simplificados)

Dentre os 306 pacientes com esquema não simplificado, 169 (55,2%) faziam uso de 3TC + TDF + INI, 86 (28,1%) utilizavam 3TC + TDF + IP/r, 48 (15,6%), 3TC + TDF + ITRNN, e três (0,9%) pacientes utilizavam esquema sem TDF (ddI + 3TC + LPV/r, AZT+ 3TC+DRV/r e ABC+3TC+ DTG).

3.2 Variação da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe)

A TFGe inicial dos pacientes não simplificados foi maior do que a dos simplificados, havendo diferença na comparação entre os grupos ($p < 0,001$).

A variação da TFGe foi analisada separadamente nos grupos de pacientes simplificados e não simplificados.

As médias de TFGe no início e ao final do período de observação dos pacientes com esquemas não simplificados, foram, respectivamente, 101,2 mL/min/1,73m² e 94,8 mL/min/1,73m². Dessa forma, houve diminuição significativa ($p < 0,001$) da TFGe final em relação à inicial nestes pacientes, num período de 29 meses.

As médias das TFGe inicial e final dos pacientes com esquemas simplificados foram, respectivamente, 76,8 mL/min/1,73m² e 77,9 mL/min/1,73m², não havendo, portanto, variação significativa nesse grupo ($p = 0,8590$), no período de 34 meses.

A Tabela 3 mostra a classificação da lesão renal nos pacientes simplificados e não simplificados, no início e no final do seguimento.

Tabela 3. Classificação *KDIGO*, do grau de lesão renal das 458 pessoas que vivem com HIV com esquemas antirretrovirais simplificados e não simplificados, no início e no final do período de estudo. Botucatu, 2022.

Classificação (<i>KDIGO</i>)	Simplificados (N=152)		Não simplificados (N= 306)	
	Inicial	Final	Inicial	Final
1	43 (28)	52 (34,2)	224 (73,2)	184 (60,1)
2	78 (51,3)	74 (48,7)	81 (26,5)	112 (36,6)
3A	24(15,8)	19 (12,5)	1 (0,3)	7 (2,3)
3B	7 (4,6)	6 (3,9)	0	3 (1,0)
4	0	1 (0,7)	0	0

KDIGO= Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Dos 152 pacientes, 50 tiveram seu esquema antirretroviral simplificado devido à queda da função renal. Na análise da variação da TFGe destes pacientes, observou-se melhora da função renal, já que houve variação positiva da TFGe (TFG final maior que a inicial), como representado no Gráfico 2.

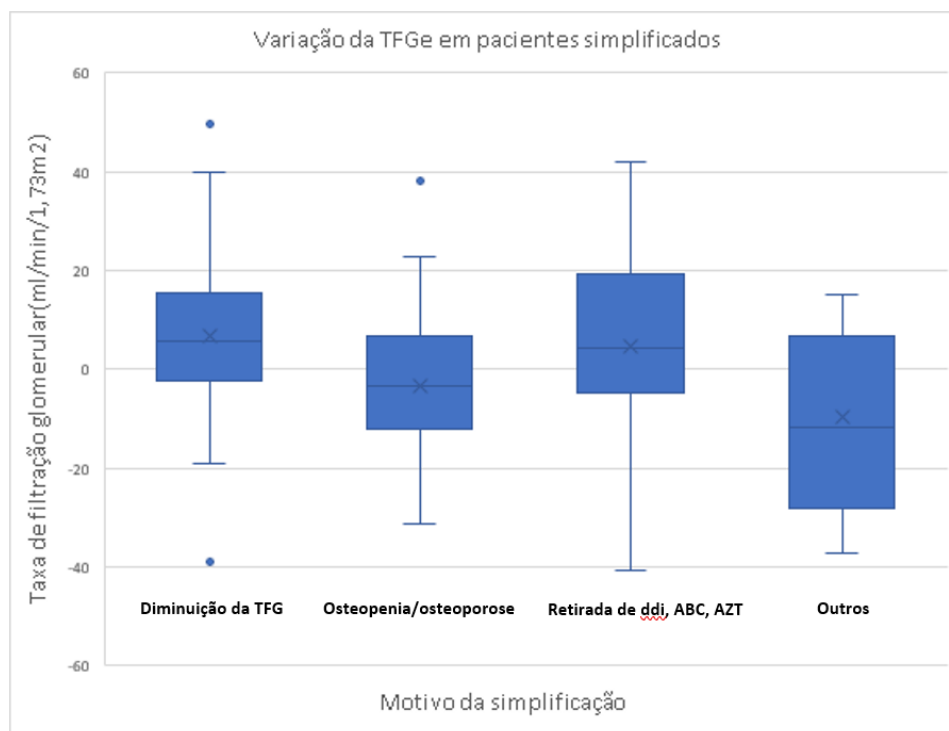


Gráfico 2. Variação da taxa de filtração glomerular (TFG) das 152 pessoas que vivem com HIV com esquemas antirretrovirais simplificados, de acordo com o motivo de simplificação. Botucatu, 2022.

3.3 Variação da densidade mineral óssea (DMO)

No grupo dos 152 pacientes simplificados, 57 realizaram a densitometria óssea pré e pós-simplificação, e todos eles haviam feito uso prévio de TDF. Foi realizada a comparação entre as DMO inicial e final. Dentre estes 57 pacientes, no período pré-simplificação, 39 (68,4%) apresentavam-se com osteoporose, 13 (22,8%) com osteopenia, e cinco (8,7%) com DMO normal. O tempo entre a densitometria óssea pré e pós-simplificação foi em média de dois anos e meio.

Dentre os 39 pacientes com osteoporose, três (7,6%) evoluíram para DMO normal, 20 (51,2%) evoluíram para osteopenia e 16 (41,0%) mantiveram-se com osteoporose.

Dentre os 13 pacientes com osteopenia, 10 (76,9%) evoluíram com DMO normal e três (23,0%) mantiveram-se com osteopenia após dois anos e meio da simplificação. Nenhum paciente com osteopenia teve piora da DMO, ou seja, não evoluíram para osteoporose durante o período de seguimento.

Os cinco pacientes com DMO normal antes da simplificação mantiveram-se sem alterações ao final do seguimento, após a simplificação.

Destes 57 pacientes que possuíam dados de antes e depois da simplificação do esquema antirretroviral, 43 tiveram como motivo de simplificação osteoporose ou osteopenia, sendo que 10 (23,3%) tiveram melhora da DMO e 33 (76,7%) não tiveram alteração no exame.

4. DISCUSSÃO

Por meio deste estudo de coorte retrospectiva, verificou-se que a terapia antirretroviral simplificada teve a mesma eficácia da terapia tripla em relação à manutenção da CV do HIV indetectável, não havendo diferença na comparação entre os grupos. Esse resultado é semelhante ao de outros estudos de vida real que utilizaram 3TC + DTG^{42,43,47-49} ou 3TC+ DRV/r^{45,51} como estratégia para simplificação da terapia antirretroviral e diminuição dos efeitos colaterais relacionados aos ITRNs, principalmente o TDF.

Diferentemente dos ECRs, os grupos mostraram-se heterogêneos em relação à diversas características, tais como raça, idade e tempo de seguimento.

Neste estudo, assim como nos estudos de vida real analisados, a maioria dos pacientes são do sexo masculino (56,9% dos não simplificados e 63,2% dos simplificados)⁴⁵⁻⁴⁸. A média de idade no momento da simplificação foi de 54 anos, enquanto nos estudos de vida real, a média foi de 48 a 50 anos⁴⁵⁻⁴⁸.

Apesar dos grupos serem heterogêneos em relação à raça, a maioria dos pacientes são brancos, sendo que entre os não simplificados houve maior proporção de pacientes negros em comparação ao outro grupo. Não foi encontrada, no entanto, nenhuma justificativa para este achado, lembrando que a grande maioria da população do estado de São Paulo é composta por pessoas brancas de acordo com dados do IBGE de 2021⁵³.

Em relação à média de idade, foi visto que os pacientes submetidos à simplificação são mais velhos do que os não simplificados. Isso ocorreu, provavelmente, porque as perdas de função renal e de massa óssea podem piorar com o avançar da idade e com maior tempo de exposição ao TDF¹⁶⁻¹⁸, e estes foram os principais motivos que levaram à simplificação da TARV.

Nos estudos observacionais analisados não houve comparação entre dois grupos de pacientes, simplificados e não simplificados, já que é

realizada análise antes e após a simplificação, diferente dos ensaios clínicos randomizados⁴²⁻⁵¹.

Em relação aos pacientes que apresentaram CV acima do limite de detecção ao final do período de seguimento, os principais motivos foram falha na adesão e abandono da terapia, assim como é observado na maioria dos estudos de vida real, não tendo sido observada presença de mutações de resistência^{43, 45-51}. Os motivos dessas falhas, no presente estudo, abrangem questões psicológicas e sociais e não estão relacionados a eventos adversos segundo dados de prontuários. Nestas situações de falha por má adesão, é realizada uma abordagem multidisciplinar em consulta ambulatorial, incentivando o uso correto das medicações. Nos pacientes com esquemas simplificados, é novamente acrescentada uma terceira droga, já que a indetectabilidade da CV é um fator essencial para a eficácia da terapia, não sendo possível, então, manter a simplificação.

Vários estudos observacionais demonstraram que o TDF diminui a TFGe ao longo dos anos¹⁶⁻¹⁸, além de aumentar significativamente os marcadores de remodelação óssea e diminuir a DMO²⁰⁻²⁵. Os principais motivos de simplificação no presente estudo foram osteopenia ou osteoporose e, em segundo lugar, a diminuição da TFGe, diferentemente da maioria dos estudos de vida real, nos quais a diminuição da TFGe tem sido o principal motivo de simplificação^{45, 46, 48}.

Um dos desfechos desejados seria a melhora da função renal pós simplificação. Portanto, foi analisada a variação da TFGe somente nos pacientes que tiveram sua terapia simplificada por disfunção renal e o resultado foi de variação positiva, ou seja, houve melhora da TFGe final em relação à inicial, no período de 34 meses após a simplificação. Alguns ECRs demonstraram melhora da função renal após 48 semanas da suspensão do TDF^{8, 19}. Nestes estudos, a avaliação da função renal foi realizada por meio do cálculo da TFGe utilizando-se a creatinina sérica assim como a dosagem sérica da cistatina C, além da análise de marcadores de lesão de túbulo proximal e da razão proteína/creatinina urinária^{8, 19}.

Borghetti *et al.*⁵¹, através de um estudo observacional retrospectivo, observaram melhora significativa da TFGe em pacientes simplificados com

3TC + DRV/r, no período de um ano após a mudança do esquema terapêuticos.

No presente estudo, entretanto, quando se comparou a média da TFGe inicial e final de todos os pacientes simplificados, independente do motivo de simplificação, não houve variação positiva da TFGe.

Da mesma forma, em outro estudo de vida real, Casado *et al.*⁴⁵ não observaram aumento significativo da TFGe num período de dois anos e meio após suspensão do TDF, havendo, porém, melhora da razão proteína/creatinina urinária⁴⁵.

Em estudo de coorte prospectivo, Maggiolo *et al.*⁴⁷ verificaram que 94 pacientes simplificados com 3TC + DTG apresentaram aumento significativo da creatinina sérica após dois meses da simplificação. Esse aumento foi limitado, com estabilização dos valores após seis meses da simplificação. Essa alteração é consistente com a ação do DTG como um inibidor do transportador de cátions orgânicos da proteína renal 2 (OCT2), que media a secreção tubular da creatinina⁴⁷.

Portanto, a avaliação da função renal por outros parâmetros, como dosagem sérica de cistatina C, análise da proteinúria e de eletrólitos urinários, razão proteína/creatinina urinária, talvez demonstre melhor a recuperação da função renal com a retirada do TDF do esquema. O cálculo do *clearance* de creatinina estimado pode ser um método falho, já que, além do aumento da secreção tubular renal causado pelo uso do DTG, como observado no estudo de Maggiolo *et al.*⁴⁷, a creatinina sérica pode se elevar em pacientes com massa muscular aumentada¹⁶.

Embora alguns estudos mostrem que a TFGe possa se recuperar com a descontinuação do TDF, idade mais avançada, maior tempo da infecção pelo HIV e outras comorbidades que contribuem para perda da função renal, foram associadas a menores chances de recuperação renal completa^{16,19}. No presente estudo, não foram avaliadas as comorbidades das PVHIV (como diabetes, hipertensão e dislipidemia) e nem o tempo de infecção antes da simplificação, que poderiam ser analisados num estudo subsequente.

Também foi observado no presente estudo, e é corroborado com as evidências científicas, a diminuição significativa da função renal nos pacientes que mantiveram o TDF no esquema terapêutico¹⁶⁻¹⁸, em um tempo médio de seguimento de 29 meses.

Outro desfecho analisado foi a DMO após a simplificação do esquema, pois alguns autores descreveram melhora dessa alteração após 48 semanas da suspensão do TDF^{8,15}. No presente estudo, verificou-se que, analisando-se os pacientes simplificados devido à diminuição da DMO e que possuíam dados de densitometria óssea antes e após a simplificação, houve melhora da DMO em 23,3% dos pacientes e manutenção da DMO na maioria deles durante o período analisado, em média de dois anos e meio após a simplificação. É importante ressaltar que os pacientes não evoluíram com piora da DMO, o que provavelmente poderia ocorrer se mantivessem o uso de TDF.

Outra forma de avaliação é pela análise dos biomarcadores de remodelação óssea, tais como, fosfatase alcalina óssea, osteocalcina sérica, telopeptídeo C terminal (CTx), pró-peptídeo do colágeno tipo 1 (P1NP). Dois ECRs avaliaram que esses marcadores são diminuídos em esquemas sem o TDF, o que significa menor perda óssea^{8, 15}. Estes parâmetros não foram avaliados no presente estudo.

Nos ECRs analisados, foi realizada comparação entre os grupos, evidenciando melhora dos padrões de DMO e marcadores de reabsorção nos pacientes simplificados, em relação aos que mantiveram o TDF no esquema^{8, 15}. No presente estudo, foi realizada a avaliação apenas no grupo dos pacientes simplificados, não havendo possibilidade de comparação entre os grupos.

Com a mudança na abordagem terapêutica da infecção pelo HIV nas últimas três décadas, a preocupação atual é, além de otimizar a prevenção e o diagnóstico precoce, também promover qualidade de vida às PVHIV, que iniciam a terapia precocemente e sofrerão com os efeitos colaterais das medicações em longo prazo. Para tanto, a estratégia da simplificação mostrou-se uma opção segura, eficaz e com ótima tolerabilidade.

No presente estudo, apesar de algumas limitações como a heterogeneidade demográfica dos grupos e pequeno número de pacientes

incluídos, os resultados são robustos e se somam aos de outros estudos de vida real e ECRs. Além disso, foi um estudo pioneiro em comparar dois grupos de pacientes (simplificados e não simplificados), de forma observacional.

São necessários mais estudos de vida real para, além de comprovar a efetividade da terapia simplificada na manutenção da supressão viral, também verificar quais são os benefícios em relação à saúde óssea e renal e, se após a suspensão do TDF, haveria regressão das lesões já instauradas, ou ainda, definir o melhor momento para realizar a simplificação da TARV, a fim de evitar estas alterações.

5.CONCLUSÃO

Foi possível, a partir dos resultados encontrados, demonstrar a não inferioridade da simplificação do esquema antirretroviral. Houve melhora da TFG_e e da DMO, durante o período de observação e seguimento das PVHIV.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerg Infect Dis.* 2021 Jun;27(6):1553-1560. doi: 10.3201/eid2706.210284. PMID: 34013858; PMCID: PMC8153860.
2. Gupta S, Granich R, Williams BG. Update on treatment as prevention of HIV illness, death, and transmission: sub-Saharan Africa HIV financing and progress towards the 95-95-95 target. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022 Nov 1;17(6):368-373. doi: 10.1097/COH.0000000000000761. PMID: 36178771.
3. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir Lamivudine) study. *J Int AIDS Soc.* 2017; 20(1):21678. doi: 10.7448/IAS.20.01.21678.
4. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, et al.; INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015; 373:795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>.
5. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015; 373:808–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>.
6. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, et al.; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365:493–505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105243>.
7. Hidalgo-Tenorio C, Cortés LL, Gutiérrez A, Santos J, Omar M, Gálvez C, et al. DOLAMA study: Effectiveness, safety and pharmacoeconomic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically

suppressed HIV-1 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ;98(32): e16813. Available from: <https://doi:10.1097/MD.00000000000016813>.

8.Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(3):310-318.

9.Shiau S, Arpadi SM, Yin. MT. Bone Update: Is It Still an Issue Without Tenofovir Disoproxil Fumarate? *Current HIV/AIDS Reports*;2020; 17:1–5.

10.Wijting IE, Rokx C, Zillikens MC, Smits SA, de Vries-Sluijs TE, Schurink CA, et al. Changes in renal, bone, lipid, and inflammation markers in HIV-1 patients after combination antiretroviral therapy simplification to dolutegravir monotherapy. *Int J STD AIDS*. 2019;30(11):1042-1048.

11. Casado JL, Del Rey JM, Bañón S, Santiuste C, Rodriguez M, Moreno A, et al. Changes in Kidney Function and in the Rate of Tubular Dysfunction After Tenofovir Withdrawal or Continuation in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016.72(4):416-22.

12.Yang J, Chen J, Ji Y, Tang Q, Zhang R, Liu L, et al. H. Lipid profile and renal safety of tenofovir disoproxil fumarate-based anti-retroviral therapy in HIV-infected Chinese patients. *Int J Infect Dis*. 2019; 83:64-71.

13.Chastain D, Badowski M, Huesgen E, Pandit NS, Pallotta A, Michienzi S. Optimizing Antiretroviral Therapy in Treatment-Experienced Patients Living with HIV: A Critical Review of Switch and Simplification Strategies. An Opinion of the HIV Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019: Jan-Dec; 18:2325958219867325. doi: 10.1177/2325958219867325. PMID: 31516088; PMCID: PMC6900586.

14. Matovu FK, Wattanachanya L, Beksinska M, Pettifor JM, Ruxrungtham K. Bone health and HIV in resource-limited settings: a scoping review. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(3):306-325.
15. McComsey GA, Lupo S, Parks D, Poggio MC, De Wet J, Kahl LP, et al; 202094 Sub-Study Investigators. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS*. 2018; 32(4):477-485.
16. Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential Kidney Toxicity from the Antiviral Drug Tenofovir: New Indications, New Formulations, and a New Prodrug. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 March; 27(2): 102–112.
17. Quesada PR, Esteban LL, García JR, Sánchez RV, García TM, Alonso-Vega GG, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):865-72.
18. Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, et al. Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Chronic Kidney Disease and Rate of Estimated Glomerular Filtration Rate Decrement in HIV-1-Infected Treatment-Naïve Asian Patients: Results from 12-Year Observational Cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2017;31(3):105-112.
19. Bonjoch A, Echeverría P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, Negro E. Prospective Study to Assess Progression of Renal Markers after Interruption of Tenofovir due to Nephrotoxicity. *Biomed Res Int*. 2016: 4380845. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/4380845>
20. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, Minami C, Tan M, Matsushita S. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-

Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. *Drug Saf.* 2018 ;41(9):843-848.

21. Brown TT, Ross AC, Storer N, Labbato D, McComsey GA. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL, and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther.* 2011;16(7):1063-1072.

22. Hoy JF, Grund B, Roediger M, Schwartz AV, Shepherd J, Avihingsanon A, et al; INSIGHT START Bone Mineral Density Substudy Group. Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Infection Accelerates Bone Loss Relative to Deferring Therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a Randomized Trial. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(9):1945-1955.

23. Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, Nielsen US, Erlandsen EJ, Birn H, Ostergaard L, Langdahl BL, Laursen AL. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS One.* 2012;7(3): e32445. Available from: <https://doi: 10.1371/journal.pone.0032445>.

24. Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, Ebeling PR, Emery S, Carr A, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS One.* 2012;7(6): e38377. Available from: <https://doi:10.1371/journal.pone.0038377>.

25. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al; ASSERT Study Group. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):963-72.

26. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007;21(10):1273-81.

27. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1997;12(1):24-35.

28. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

29. Tungsiripat, M., Kitch, D., Glesby, M. J., Gupta, S. K., Mellors, J. W., Moran, L., Jones, L., Alston-Smith, B., Rooney, J. F., & Aberg, J. A. (2010). A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* (London, England), 24(11), 1781–1784.

30. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. Tenofovir/emtricitabine influence on lipid metabolism (TULIP) Study Group. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015.61(3):403-8.

31. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Oct;28(10):1196-206. doi:

10.1089/AID.2011.0336. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22364141; PMCID: PMC3448110.

32. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One*. 2013;8(8): e73639.

33. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir with Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9).

34. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018. 391(10123):839-849.

35. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2112-2118.

36. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):775-784.

37. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Quiros-Roldan E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in virologically suppressed HIV-infected patients: 24-weeks interim analysis from ATLAS-M trial. *J Int AIDS Soc.* 2014;17.
38. Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Aug;15(8):875.
39. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2018;66(11):1794-1797.
40. Rojas J, de Lazzari E, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple antiretroviral therapy in virologically suppressed adults with HIV at 48 weeks (DOLAM): a randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2021;8(8): e463-e473.
41. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Switching to DTG/3TC fixed-dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 96 weeks (TANGO study). *Clin Infect Dis.* 2020;71 (15 October).
42. Comi L, Di Filippo E, Maggiolo F. Dolutegravir plus lamivudine as simplification dual therapy in virologically suppressed HIV-1 infected subjects. *J Immunol Sci.* (2018); 2(1): 60-64.
43. Reynes J, Meftah N, Tuailon E, et al. Dual regimen with dolutegravir and lamivudine maintains virologic suppression even in heavily treatment experienced HIV-infected patients: 96 weeks results from maintenance

DOLULAM study (abstract 2755). 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017) Paris. 2017 July; 23-26.

44. NOTA INFORMATIVA Nº 22/2021-CGAHV/DCCI/SVS/MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais.

45. Casado JL, Bañón S, Moreno A, et al. Lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir as simplification dual regimen in HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19801. doi: 10.7448/IAS.17.4.19801. PMID: 25397545; PMCID: PMC4225277.

46. Borghetti A, Moschese D, Baldin G, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir compared with lamivudine plus boosted PIs in HIV positive, virologically suppressed individuals from the clinical practice (abstract PE 9/76). 16th European AIDS conference, Milan. 2017 October; 25-27.

47. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 215. doi: 10.1186/s12879-017-2311-2.

48. Hidalgo-Tenorio C, de Jesus SE, Santos J, et al. Multicenter study of the effectiveness and safety of a dual therapy with dolutegravir plus lamivudine in treatment-experienced HIV-patients. (Abstract PE 9/68) 16th European AIDS conference, Milan. 2017 October; 25-27.

49. Yagci Caglayik D, Gokengin D, Inan A, et al. Real life experience of dolutegravir and lamivudine dual therapy as a switching regimen in HIV-TR cohort. (abstract PE 9/12) 16th European AIDS conference, Milan. 2017 October; 25-27.

50.Barbosa, AN; Proença, S.V.F.; Rodrigues, J.O.; Vidal, VVMF; Souza, L.R. Simplificação da TARV HIV para Terapia Dupla ou Monoterapia: Dez Anos de Efetividade de uma Coorte Brasileira. In: XXII Congresso Brasileiro de Infectologia, 2021, Goiânia - GO. Anais Do XXII Congresso Brasileiro de Infectologia, 2021. V. 01. P. 01.

51.Borghetti A, Mondì A, Piccoli B, Gagliardini R et al. Switching to lamivudine plus darunavir/r dual therapy in a cohort of treatment-experienced HIV-positive patients: the experience of an Italian centre. *J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19817. doi: 10.7448/IAS.17.4.19817. PMID: 25397561; PMCID: PMC4225243.

52.Cento V, Perno CF. Dolutegravir Plus Lamivudine Two-Drug Regimen: Safety, Efficacy and Diagnostic Considerations for Its Use in Real-Life Clinical Practice—A Refined Approach in the COVID-19 Era. *Diagnostics* 2021, 11, 809. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050809>.

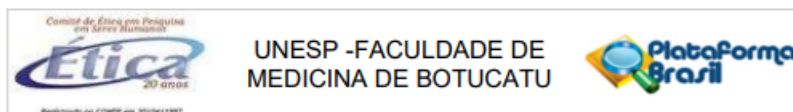
53.Brandão CMA, Camargos BM, Zerbin CA, Plapler PG, Mendonça LMC, Albergaria BH et al. 2008 Official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry – SBDens. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53 (1).

54.Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Evaluation of renal function in chronic kidney disease.*RBAC.* 2017;49(1):26-35.

55. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbin CA, Plapler PG, Mendonça LMC, Albergaria BH et al. 2008 Official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry – SBDens. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53 (1).

56. IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Pesquisas por Amostra de Domicílios, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2012/2021.

7.ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia da terapia antirretroviral simplificada com duas drogas comparada à terapia tripla na manutenção da supressão viral

Pesquisador: JULIANA OLSEN RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59638222.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.510.190

Apresentação do Projeto:

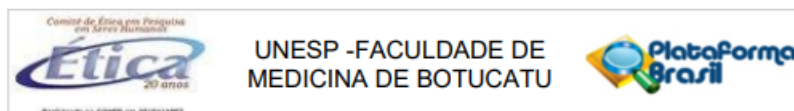
As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

O projeto é um estudo retrospectivo a ser realizado a partir de uma coorte observacional de 153 pessoas que vivem com HIV (PVHIV) que realizam seguimento no Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia Domingos Alves Meira (SAEI-DAM) e fazem uso de terapia antirretroviral (TARV) regular, com Carga Viral (CV) indetectável há pelo menos 6 meses, o esquema antirretroviral foi simplificado por motivo de toxicidade relacionada ao tenofovir (TDF), no período de abril de 2013 a dezembro de 2020. Para comparação, no mesmo período, serão selecionadas 306 PVHIV, numa proporção de dois para um, que também realizam seguimento no mesmo serviço e fazem uso da TARV, mas que não tiveram seu esquema antirretroviral simplificado.

Serão obtidos (i) dados demográficos, (ii) período e motivo de transição do esquema terapêutico (alteração da taxa de filtração glomerular ou alteração na densidade óssea) no caso de mudança de terapia para esquema simplificado, (iii) esquema terapêutico, (iv) resultados de exames de densimetria óssea, (v) de creatinina sérica, (vi) da carga viral do HIV, que são exames são coletados a cada seis meses de acordo com as recomendações

do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (2018), do Ministério da Saúde do Brasil. Todos dados serão obtidos dos prontuário dos pacientes.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.510.190

Objetivo da Pesquisa:

Comparar dois grupos de PVHIV em relação à não inferioridade da TARV simplificada na manutenção da CV indetectável.

Objetivo Secundário:

Observar se nos pacientes que tiveram o esquema simplificado houve melhora da taxa de filtração glomerular e da densidade mineral óssea.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos descritos são mínimos aos participantes, e os benefícios serão indiretos associados à possível melhora da função renal e densidade mineral óssea, associado à manutenção da carga viral indetectável quando houver simplificação da TARV.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional, proposto pela FMB como projeto de dissertação de mestrado de Juliana Olsen Rodrigues no programa Doenças Tropicais, orientado pelas Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza e Co-orientado pelo Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa. Será realizado no Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia Domingos Alves Meira (SAEI-DAM), sendo prevista a participação de 459 pacientes. O projeto será realizado com financiamento próprio, o cronograma está adequado com o início da coleta de dados em agosto 2022.

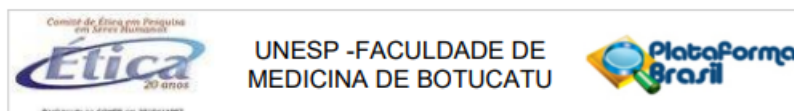
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos obrigatórios: Folha de Rosto e Termos de anuências da Instituição, FMB, DGAA, HC/FMB são apresentados devidamente assinados. São apresentados ainda Informações Básicas do projeto e Projeto completo.

Solicita dispensa de TCLE, sob justificativa que os pacientes avaliados no período do estudo de 2013 a 2021, perderam seguimento ou evoluíram para óbito, não sendo possível a aplicação do TCLE.

Recomendações:

Considerar que, mesmo em estudo retrospectivo, os participantes podem estar sujeitos a riscos,



Continuação do Parecer: 5.510.190

sendo neste que neste estudo, os riscos estão associados a confidencialidade dos dados e identificação do paciente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 04/07/2022, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1936928.pdf	24/05/2022 11:03:45		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	24/05/2022 11:03:15	JULIANA OLSEN RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mestrado_corrigido_final_13_05_2022.docx	17/05/2022 11:05:42	JULIANA OLSEN RODRIGUES	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe1452022.pdf	17/05/2022 11:05:29	JULIANA OLSEN RODRIGUES	Aceito
Outros	TermodeAnuenciaSAEIDAM.pdf	17/05/2022 11:04:46	JULIANA OLSEN RODRIGUES	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	17/05/2022 10:47:57	JULIANA OLSEN RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Julho de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))