

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Avaliação do tratamento da infeção VIH no  
CHUP em doentes com início da Terapêutica  
Antirretroviral em 2016 e 2017**

Diana Emanuela Moreira Machado

**M**

2020



# **Avaliação do tratamento da infeção VIH no CHUP em doentes com início da Terapêutica Antirretroviral em 2016 e 2017**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Diana Emanuela Moreira Machado**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201403794@icbas.up.pt

## **Orientador: Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro**

Assistente Hospitalar Graduado Sênior; Departamento de Medicina e Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospital Universitário do Porto

Afiliação: Professor Catedrático convidado do Instituto de ciências biomédicas de Abel Salazar

Endereço: Largo Prof Abel Salazar 4099-001 Porto

## **Coorientador: Dra. Josefina Mendez Vazquez**

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Afiliação: Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof Abel Salazar 4099-001 Porto

Porto, Junho de 2020



A handwritten signature in blue ink is written over three horizontal lines. The signature is stylized and appears to be a name, possibly "João", followed by a surname. The lines are evenly spaced and extend across the width of the signature.

## Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer às pessoas que me acompanharam não apenas no processo de elaboração da tese de Mestrado Integrado de Medicina como também me têm acompanhado e apoiado sempre em especial ao meu Pai por todo o suporte e apoio incondicional em todas as lutas da minha vida.

Quero também agradecer a colaboração e orientação do Doutor Rui Sarmento e Castro e da Dra. Josefina Mendez Vazquez pela disponibilidade e prontidão em ajudar-me na realização deste trabalho.

## Lista de Abreviaturas

ARN-VIH- Ácido Ribonucleico do Vírus da Imunodeficiência Humana

ARN-VHC- Ácido Ribonucleico do vírus da hepatite C

CDC- Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CHUP- Centro Hospitalar e Universitário do Porto

DGS - Direção Geral de Saúde

ADN-VHB - Ácido Desoxirribonucleico do vírus da hepatite B

DTG- Dolutegravir

EFV- Efavirenz

HTS- Heterossexual

HSH- Homens que têm sexo com homens

INNTR- Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

INTR- Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

II- Inibidores da Integrase

IP- Inibidores da Protease

OMS- Organização Mundial de Saúde

PPE- Proflaxia Pós-Exposição

PrEP- Proflaxia Pré-Exposição

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TARV- Terapêutica Antirretroviral

TARVc- Terapêutica Antirretroviral combinada

UDI- Utilizadores de Drogas Injetáveis

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

VHB- Vírus da Hepatite B

VHC- Vírus da Hepatite C

## Resumo

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade com grande impacto na saúde pública a nível mundial. A terapêutica antiretroviral eficaz levou a uma diminuição da incidência das infeções oportunistas e neoplasias associadas à síndrome da imunodeficiência adquirida. De acordo com as últimas guidelines baseadas em ensaios randomizados multicêntricos, a terapêutica é disponibilizada para todos os indivíduos infetados independentemente do número de células CD4 e do estadio da infeção.

O objetivo do estudo é a caracterização e a avaliação da evolução clínica e laboratorial de infetados pelo vírus da imunodeficiência humana. Este estudo descritivo e retrospectivo inclui 237 doentes seguidos no centro hospitalar e universitário do porto com diagnóstico passado ou recente da infeção e que eram naïve para a terapêutica antirretroviral nos anos de 2016 e 2017. Todas as variáveis em estudo foram avaliadas no início e no ano de 2018. Os dados analisados foram obtidos através da consulta do processo clínico dos doentes e a análise estatística foi realizada com o software estatístico IBM SPSS statistics versão 26.

De 237 doentes, desde o início da terapêutica 79,2% dos doentes que inicialmente apresentavam valores inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> passaram a apresentar valores superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> no ano 2018, enquanto 98,4% mantiveram valores superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> (p=0,001). Dos doentes que não estavam suprimidos inicialmente, 84,2% apresentavam carga viral indetetável em 2018 (p<0,001). O esquema terapêutico mais usado foi com um inibidor da integrase (57%). Dos doentes que realizaram um esquema com um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, 80% dos doentes que inicialmente apresentavam valores inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> passaram a apresentar valores de CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> em 2018 (p=0,125), e dos doentes com carga viral não suprimida 89,4% passaram a apresentar valores indetetáveis (p<0,001). Dos doentes que realizaram esquema terapêutico com um inibidor da integrase, 87,5% passaram a apresentar contagens de CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> em 2018 (p=0,001), e dos doentes com carga viral inicial não suprimida 83,6% passaram a estar indetetáveis em 2018 (p<0,001). Dos doentes que realizaram um esquema terapêutico com um inibidor da protease, 67,7% mantiveram valores de CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> em 2018 (p=1,000), e dos que estavam inicialmente não suprimidos, 71,4% passaram a estar indetetáveis em 2018 (p<0,001). No início, 4,2% dos doentes apresentavam infeções oportunistas, enquanto em 2018 dos doentes 1,7% tinham infeções oportunistas. Além disso, 2,6% dos doentes apresentavam neoplasias no início, e 3,8% em 2018. Verificou-se também que 44,7% da população apresentava outras comorbilidades, destas maioritariamente fatores de risco cardiovasculares.

Conclui-se, neste estudo a eficácia da terapêutica antirretroviral, principalmente regimes com um inibidor da integrase. Além disso verificou-se que com a diminuição da incidência de infecções oportunistas, é fulcral uma gestão das comorbilidades crónicas e identificação de fatores que possam influenciar a aderência à terapêutica e a retenção nos cuidados de saúde.

**Palavras-chave:** Infecção VIH, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Infecções oportunistas, células CD4, Terapêutica Antirretroviral

## Abstract

The human immunodeficiency virus infection remains a major cause of morbidity and mortality with a major impact on public health worldwide. An effective antiretroviral therapy led to a decrease in the incidence of opportunistic infections and cancer acquired immunodeficiency syndrome related. According to the latest guidelines selected in randomized multicenter trials, therapy is available to all infected individuals regardless of the number of CD4 cells and the stage of infection.

The aim of the study is characterization and evaluate the clinical and laboratory evolution of human immunodeficiency virus infected. This study descriptive and retrospective included 237 patients followed up at the hospital center of university of Porto with past or recent diagnosis and who were naive for antiretroviral therapy in the years of 2016 and 2017. All variables under study will be evaluated at the beginning and in the year 2018. Data was obtained by consulting the clinical files of patients and the statistical analysis was performed using the IBM SPSS statistics version 26 statistical software.

Of the 237 patients who underwent on this study, since the beginning of therapy 79.2% of patients who initially had values below 200 cells/mm<sup>3</sup>, had values above 200 cells/mm<sup>3</sup> in 2018 ( $p = 0.001$ ). Of patients who were not suppressed, 84.2% had an undetectable viral load in 2018 ( $p < 0.001$ ). The most performed therapeutic regimen was with an Integrase Inhibitors (57%). Of those who did therapy with an non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, 80% of who had values below 200 cells/mm<sup>3</sup> at beginning, they had CD4 values above 200 cells/mm<sup>3</sup> in 2018 ( $p=0.125$ ), and of patients with viral load not suppressed at beginning, 89.4% had undetectable values in 2018 ( $p < 0.001$ ). The patients who did therapy with an Integrase inhibitor, 87.5% of who had values below 200 cell/mm<sup>3</sup> at beginning, they had CD4 levels above than 200 cells/mm<sup>3</sup> in 2018 ( $p=0,001$ ) and of patients with viral load not suppressed at beginning, 83.6%, became undetectable in 2018 ( $p < 0.001$ ). Of patients who did therapy with Protease inhibitors, 67.7% maintained their CD4 values below 200 cells/mm<sup>3</sup> in 2018 ( $p = 1,000$ ), and those who were not suppressed at begin 71.4% had an undetectable viral load in 2018 ( $p < 0.001$ ). At the beginning 4.2% of patients had opportunistic infections, while in 2018, only 1.7% presented opportunistic infections. In addition, 2.6% of patients had cancer at the beginning and 3.8% in 2018. There was also 44.7% of the population had other comorbidities, mainly cardiovascular risk factors (44.3%).

It is concluded that, in the present study, antiretroviral therapy has demonstrated an efficacy, mainly for regimens with an Integrase Inhibitor. Furthermore, with a decrease in the incidence of opportunistic infections, it is important the management of chronic comorbidities and identification of factors that can influence adherence to therapy and retention in health care.

**Keywords:** HIV infection, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Opportunistic infections, CD4 cells, Antiretroviral Therapy

## Índice

Agradecimentos .....	i
Lista de Abreviaturas .....	ii
Resumo .....	iii
Abstract .....	v
Índice .....	vii
Lista de Gráficos .....	viii
Lista de Tabelas .....	ix
Introdução .....	1
Métodos de Trabalho .....	4
Resultados .....	5
Discussão .....	9
Conclusões.....	13
Anexo I.....	14
Anexo II.....	15
Anexo III.....	16
Anexo IV .....	17
Anexo V .....	18
Anexo VI .....	19
Anexo VII .....	20
Anexo VIII .....	21
Anexo IX.....	22
Anexo X.....	23
Anexo XI.....	24
Anexo XII.....	25
Anexo XIII.....	26
Anexo XIV .....	27
Anexo XV .....	28
Anexo XVI .....	29
Anexo XVII .....	30
Anexo XVIII .....	31
Anexo XIX.....	32
Bibliografia.....	33

Lista de Gráficos

Gráfico 1.....14

Gráfico 2.....15

Gráfico 3.....16

Gráfico 4.....17

Gráfico 5.....18

Gráfico 6.....19

Gráfico 7.....20

Gráfico 8.....21

Gráfico 9.....22

Gráfico 10.....23

Gráfico 11.....24

Gráfico 12.....25

Gráfico 13.....26

Gráfico 14.....27

Gráfico 15.....28

Gráfico 16.....29

Gráfico 17.....30

Lista de Tabelas

Tabela I.....31  
Tabela II.....32

## Introdução

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana continua a ser uma das causas importantes de morte com grande impacto a nível da saúde pública. Desde o aparecimento da epidemia, no início dos anos 80, temos assistido, por um lado, a uma diminuição da mortalidade, e por outro lado, a um aumento da sua prevalência devido a uma maior expectativa de vida. Avanços na terapêutica antirretroviral, medidas de prevenção pré-exposição e pós-exposição, a profilaxia e o tratamento das infeções oportunistas, e a gestão das comorbilidades crónicas associadas à infecção, têm contribuído para a diminuição da incidência de infeções oportunistas e da progressão para o estadio terminal de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) apresentando uma tendência drasticamente revertida no que diz respeito à mortalidade <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup>.

De acordo com os dados da OMS no ano de 2018 registaram-se 37,9 milhões de casos de doentes com infecção VIH ativa em todo o mundo com uma maior incidência na região africana na qual foram registados 25,7 milhões de casos, cerca de 770000 mortes relacionada com a SIDA e 1,7 milhões de novos infetados <sup>[3]</sup>, ocorrendo com maior prevalência nos grupos de risco como trabalhadores do sexo, homens que têm relações sexuais com homens e utilizadores de drogas injetáveis e também em populações onde o acesso à TARV é difícil <sup>[1]</sup>.

Em 2015 a ONUSIDA propôs a meta 90-90-90 relativa ao VIH/SIDA para o ano de 2020, no qual 90% das pessoas infetadas devem estar diagnosticadas, 90% das pessoas diagnosticadas devem estar em TARV e que 90% das pessoas em tratamento devem estar controladas e com carga viral suprimida, propondo também a eliminação da infecção no ano 2030 <sup>[4]</sup>. Em Portugal estas metas foram atingidas três anos antes do previsto verificando-se que no ano 2017, 92,2% das pessoas foram diagnosticadas, destas 90,2% receberam a TARV e 93,0% se encontravam suprimidos <sup>[5]</sup>.

Existem duas espécies causadoras de doença nos humanos, o VIH tipo 1 o mais prevalente e virulento sendo o principal responsável pela pandemia global e o VIH tipo 2 que apresenta menor virulência e é mais prevalente na Africa Ocidental <sup>[1]</sup>. As principais vias de transmissão são a sexual e a via parentérica incluindo a utilização de drogas injetáveis, a materno-fetal e a transfusão sanguínea e transplantação <sup>[6]</sup>.

A patogénese da infecção por VIH relaciona-se com a progressiva destruição e declínio dos linfócitos CD4, e por isso a estadios de imunossupressão que levam ao aparecimento de infeções oportunistas e de neoplasias. Além de um défice qualitativo e quantitativo de imunidade, a ativação contínua do sistema imune leva a um estado inflamatório crónico,

induzindo o aparecimento de comorbilidades cardiovasculares, pulmonares, hepáticas e a doenças do sistema nervoso central <sup>[6]</sup>.

De acordo com os CDC, o estadio terminal de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é definido pela contagem de linfócitos CD4 abaixo de  $200/\text{mm}^3$ , o aparecimento de infecções oportunistas e de neoplasias associadas a imunodeficiência grave. Há um elevado risco de neoplasias definidores de SIDA como o sarcoma de Kaposi, o Linfoma não hodgkin e o cancro cervical, bem como cancros não definidores de SIDA como cancro anal, cancro hepático com maior incidência nos co-infetados com o vírus da hepatite B e C, Linfoma Hodgkin e cancro do pulmão <sup>[6][7]</sup>.

Após a entrada do VIH nos linfócitos CD4, o ARN viral é transcrito pela transcriptase reversa em ADN e este é integrado pela integrase no genoma do hospedeiro, ocorrendo a replicação viral. Posteriormente, são produzidas cadeias de poliproteínas que são cindidas pelas proteases e da reunião destes fragmentos resultam os novos viriões que vão infetar sucessivamente outras células CD4 <sup>[6]</sup>. Os linfócitos ativados são mais suscetíveis à replicação <sup>[8]</sup>. Por outro lado, o vírus permanece também num estado quiescente nos linfócitos de memória, criando reservatórios de VIH difíceis de erradicar, o que torna o efeito da TARV limitado, ocorrendo uma recorrência se esta é interrompida <sup>[8]</sup>. As interrupções da TARV associam-se a uma maior morbidade, mortalidade e aumento da transmissão da infeção. Uma meta-análise de estudos que se basearam nos efeitos secundários das interrupções do tratamento, demonstrou que estes são poucos quando interrupções têm duração inferior a 14 dias <sup>[9]</sup>. O estudo TAHOD demonstrou que interrupções superiores a 30 dias estão associadas a maiores taxas de falência após a retoma da TARV <sup>[10]</sup>.

Os níveis de ARN viral são detetados alguns dias após a infeção e vão aumentando exponencialmente atingindo ao fim de várias semanas o set point da infeção, a partir do qual o hospedeiro começa a desenvolver uma resposta imune, e temos o início da fase crónica da infeção na qual o doente está assintomático e a carga viral estabiliza. Após esta fase pode ocorrer um período de aparecimento de sinais ou sintomas não definidores de SIDA, a fase sintomática não-SIDA, na qual ocorre um aumento da carga viral e uma redução dos linfócitos CD4. Finalmente o doente vai ter manifestações definidores da fase terminal que conduz rapidamente à morte, a fase de SIDA <sup>[1]</sup>.

A introdução de uma TARV mais eficaz surgiu em meados dos anos 90 e alterou a história natural da infeção, pois sem a TARV inevitavelmente num período de cerca 10 anos a infeção crónica VIH iria evoluir para o estadio terminal SIDA <sup>[11][12]</sup>. A Terapêutica Antirretroviral

combinada baseia-se em regimes com dois agentes nucleosídeos INTR, e um agente não nucleosídeo INNTR ou um IP ou um II <sup>[2]</sup>. Ao longo dos anos desde a sua implementação, várias questões foram levantadas e debatidas em relação ao risco-benefício e ao timing ideal para o seu início <sup>[11]</sup>. No estudo SMART publicado em 2006, foram randomizados 5472 doentes infetados por VIH com mais de 350 linfócitos CD4. Foram constituídos dois braços, num deles os doentes continuaram a tomar a terapêutica e no outro os infetados pararam as tomas. Este estudo demonstrou que uma terapêutica sem interrupções é mais benéfica e as diferenças da toxicidade entre os dois grupos não foram significativas <sup>[13]</sup>. No estudo HPTN052 foram randomizados 1763 casais sero-discordantes para VIH com contagens de CD4 entre 350-550 células/mm<sup>3</sup>. Um grupo recebeu terapêutica imediata e a outra metade iniciou a terapêutica quando atingiu cerca de 250 linfócitos CD4 ou até desenvolver alguma condição definidora de SIDA. Este estudo demonstrou que no grupo com TARV precoce ocorreu uma diminuição de 96% da transmissão da infeção <sup>[14]</sup>. O estudo START publicado em 2015, corroborou os achados de estudos anteriores <sup>[15]</sup>. Todos estes estudos corroboraram a hipótese de que a TARV tem maior eficácia quando é iniciada precocemente, de forma contínua e o benefício é maior que a toxicidade associada a terapêutica de longa duração <sup>[16]</sup>. De acordo com as recentes recomendações baseadas em ensaios randomizados multicêntricos, a terapêutica é disponibilizada a todos os indivíduos com infeção VIH independentemente do número de linfócitos CD4 e do estadio da infeção. <sup>[17]</sup> Em relação aos indivíduos com infeções oportunistas, está recomendado o início imediato da TARV desde que não haja qualquer contra-indicação, com exceção das infeções oportunistas do Sistema Nervoso Central como a meningite criptocócica <sup>[17]</sup>.

Para além da toxicidade e comorbilidades associadas à própria TARV, a síndrome da reconstituição imune inflamatória (IRIS) é uma das principais complicações associadas ao início da terapêutica, na qual há um agravamento do estado clínico do individuo e resulta de uma reconstituição do sistema imune que induz o aparecimento de uma infeção oportunista latente <sup>[18]</sup>. Pode surgir nos primeiros 3 meses após o início da terapêutica ou surgir tardiamente 3 a 12 meses após início da TARV <sup>[18]</sup> <sup>[19]</sup>.

O objetivo deste trabalho é a caracterização e a avaliação da evolução clínica e laboratorial de indivíduos infetados por VIH seguidos no Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUP) e que iniciaram terapêutica nos anos de 2016 e 2017.

## Métodos de Trabalho

Este trabalho consiste num estudo descritivo e retrospectivo. A amostra inclui 237 doentes com infeção VIH acompanhados no Serviço de Doenças Infeciosas do CHUP. Todos os infetados eram naïve para a TARV nos anos de 2016 e 2017. Foram incluídos neste estudo todos os indivíduos que iniciaram TARV nos anos de 2016 e 2017, independentemente da data do diagnóstico da infeção. Foram excluídos do estudo indivíduos que já tinham realizado TARV e por algum motivo abandonaram ou indivíduos em TARV provenientes de outros hospitais. No início da TARV (em 2016 e 2017) e no ano de 2018, realizou-se uma recolha dos dados demográficos, clínico-laboratoriais, tratamento e evolução dos doentes, através da consulta dos processos clínicos (na plataforma informática SClinico). Os parâmetros registados no início foram o ano de admissão (2016 ou 2017), o ano de diagnóstico, o sexo, a idade, o tipo de VIH, a via de transmissão, a presença/ausência de AgHBs, presença/ausência de anti-VHC, ADN-VHB, ARN-VHC, ARN-VIH, linfócitos CD4, infeções oportunistas, neoplasias e outras comorbilidades. Relativamente ao ano de 2018 foram recolhidos, o ADN-VHB, ARN-VHC, ARN-VIH, linfócitos CD4, infeções oportunistas, neoplasias e outras comorbilidades. O tratamento dos dados foi realizado nas plataformas Microsoft Excel e SPSS statistics versão 26. Inicialmente foi realizada uma análise estatística descritiva de todas as variáveis em estudo no início e no ano de 2018, com objetivo de caracterizar a população. Posteriormente, no sentido de avaliar o resultado do tratamento, compararam-se os valores dos linfócitos CD4 e de ARN-VIH no início e em 2018, e individualmente para cada um dos diferentes esquemas terapêuticos disponíveis.

Para a análise dos dados foram categorizadas: a variável linfócitos CD4, subdividindo-se  $<200$  células/mm<sup>3</sup> e  $>200$  células/mm<sup>3</sup>; a variável ARN-VIH foi subdividida entre as categorias  $<20$ , 20-50 e  $>50$  cópias/ml. Relativamente aos esquemas terapêuticos 2 agentes INTR com um INNTR corresponde ao esquema 2N+NN, 2 agentes INTR mais um II que corresponde a 2N+II, e 2 INTR com um IP, ou seja, 2N+IP.

Os testes estatísticos realizados foram o teste t de student para amostras emparelhadas, o teste qui-quadrado, o teste McNemar, o McNemar-Bowker e o teste do sinal. Para todos os valores observados são considerados estatisticamente significativos se  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Análise Descritiva das Variáveis no início e em 2018

#### Características Demográficas

A população em estudo incluiu 237 doentes dos quais 65% foram admitidos em 2016 e os restantes em 2017. A maioria dos doentes foram diagnosticados no ano de 2016 (35%) e em 2017 (21,1 %). Na nossa população, 77,6% (n=184) eram do sexo masculino e 22,4% (n=53) eram do sexo feminino.

A população apresentava um valor médio da idade de 40,3 anos. Dos doentes em estudo 80,2% (n=190) tinham menos de 50 anos e 19,8% (n=47) tinham mais de 50 anos.

A maioria dos doentes eram naturais de Portugal 91,1% (n=216), 4,2% (n=10) naturais do Brasil, 2,5% (n=6) de Angola, 0,8% (n=2) da Guiné-Bissau, e 0,4% (n=1) naturais respetivamente de Moçambique, Panamá e Nepal.

#### Características Clínicas

A transmissão do VIH deu-se por via sexual em 92,8% dos doentes (54% HTS e 38,8% HSH), enquanto os restantes 7,2% (n=17) foram infetados pelo uso de drogas endovenosas. Na nossa população 97,5% (n=231) apresentavam infeção por VIH1 e os restantes 2,5% (n=6) por VIH2. Apenas um doente era portador de AgHBs, e 12,2% (n=29) apresentavam Anti-VHC positivo. Nos casos avaliados o valor médio de ARN-VHC era de 2875600 UI/ml. No ano de 2018, a carga viral de VHC foi de <15 UI/ml em 50% dos doentes, dos quais 37,4% realizaram terapêutica antirretroviral para VHC.

A nossa população, no início do estudo apresentava um valor médio de linfócitos CD4 de 556,4 células/mm<sup>3</sup> e após a TARV, em 2018, passaram a apresentar um valor médio de 774,6 células/mm<sup>3</sup> (p<0,001). Após a terapêutica, no ano de 2018 na nossa população 96,2% dos doentes apresentavam valores >200 células/mm<sup>3</sup> (Gráfico 1-Anexo I).

Verificou-se que, desde o início da TARV, dos 10,5% doentes que apresentavam valores de linfócitos CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, 79,2% passaram a apresentar valores superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> em 2018. Por outro lado, a maioria dos doentes que inicialmente apresentavam valores iniciais superiores a 200 células/mm<sup>3</sup> mantiveram em 2018 esses valores (p=0,001) (Gráfico 2-Anexo II).

No início da terapêutica, o ARN-VIH apresentava um valor médio de 724937 cópias/ml, e em 2018 após a TARV a população em estudo passou a apresentar um valor médio de ARN-VIH 10938 cópias/ml ( $p=0,101$ ). Após a terapêutica em 2018, na população em estudo, 94,8% dos doentes apresentavam valores de ARN-VIH < 50 cópias/ml (Gráfico 3-Anexo III).

Nos doentes que não estavam suprimidos no início da TARV (96,6%), a maioria dos doentes (84,2%) passaram a apresentar valores de ARN-VIH indetectáveis, 10,3% passaram a apresentar valores entre as 20-50 cópias de ARN-VIH e 5,5% continuaram com valores de ARN-VIH não suprimidos ( $p<0,001$ ) (Gráfico 4-Anexo IV).

Relativamente aos esquemas terapêuticos, no início 32,0% dos doentes realizaram a terapêutica com um INNTR, 57,0% com um II e 11,0% com um IP. No ano de 2018, 33,3% dos doentes realizavam o esquema com um INNTR, 56,2% com um II e os restantes 10,5% com um IP (Gráfico 5-Anexo V). Verificou-se que a maioria da nossa população (94,3%) manteve o esquema terapêutico em 2018 ( $p=0,924$ ). Todos os doentes que alteraram o esquema terapêutico referiram efeitos adversos.

No início da TARV dez doentes (4,2%) dos doentes apresentavam infeções oportunistas das quais, seis doentes com tuberculose pulmonar, três com candidíase esofágica e um doente com doença citomegálica. No início da terapêutica seis doentes (2,6%) apresentavam neoplasias, quatro com sarcoma de Kaposi e dois com linfoma. Relativamente ao ano de 2018, quatro doentes (1,7%) apresentavam infeções oportunistas das quais, dois com tuberculose pulmonar, um com candidíase esofágica e um com meningite criptocócica. E ainda em 2018, oito doentes (3,8%) dos doentes apresentavam neoplasias, das quais quatro com sarcoma de Kaposi e quatro com linfoma.

Na nossa população cerca de 44,7% ( $n=106$ ) dos doentes apresentavam outras comorbilidades. Das comorbilidades apresentadas, 44,3% dos doentes apresentavam fatores de risco cardiovasculares, dos quais diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo e excesso de peso. Dos doentes com fatores de risco cardiovascular 57,4% tinham menos de 50 anos e 42,6% mais de 50 anos. Para além dos fatores de risco cardiovasculares outras das comorbilidades apresentadas pela população em estudo foram a depressão (18,9%), doenças sexualmente transmissíveis (17,9%), a co-infeção VHC e as Alterações ósseas (2,9%).

Durante o nosso estudo, 10,1% ( $n=24$ ) dos doentes abandonaram o follow-up e 1,3% ( $n=3$ ) faleceram. Verificou-se ainda que as perdas de follow-up ocorreu maioritariamente nos

indivíduos com menos de 50 anos ( $p=0,546$ ) e com contagens de CD4 superiores a 200 células/ $\text{mm}^3$  ( $p=0,458$ ), apesar de os valores não terem sido estatisticamente significativos.

#### Comparação individual dos Esquemas Terapêuticos em termos das variáveis CD4 e ARN

##### **Esquema Terapêutico 2N+NN**

Nos doentes que realizaram o esquema terapêutico com um INNTR verificou-se no início um valor médio de linfócitos CD4 de 631,1 células/ $\text{mm}^3$  e no ano de 2018 o valor médio de linfócitos CD4 foi de 806,1 células/ $\text{mm}^3$  ( $p<0,001$ ). Após a terapêutica 98,6% da população apresentava contagens de CD4 superiores a 200 células/ $\text{mm}^3$  (Gráfico 6- Anexo VI). Verificou-se que dos 7,1% doentes que apresentavam inicialmente valores inferiores a 200 linfócitos CD4, em 2018, a maioria (80%) passou a apresentar valores superiores a 200 células/ $\text{mm}^3$ . Por outro lado, dos doentes que tinham inicialmente valores superiores a 200 células/ $\text{mm}^3$  a totalidade manteve esses valores ( $p=0,125$ ) (Gráfico 7- Anexo VII).

Relativamente à carga viral, os doentes que realizaram um esquema terapêutico com um INNTR apresentavam um valor médio inicial do ARN-VIH de 231178 cópias/ml e em 2018, a população apresentava o valor médio do ARN-VIH é de 1571 cópias/ml ( $p=0,118$ ). Após a terapêutica 92,9% dos doentes apresentavam ARN-VIH <50 cópias/ml (Gráfico 8- Anexo VIII). Verificou-se que dos doentes que se apresentavam ao início da TARV não suprimidos (94,2%), em 2018 a maioria dos doentes (89,4%) passaram a apresentar valores de ARN-VIH indetetáveis, ( $p<0,001$ ) (Gráfico 9-Anexo IX).

##### **Esquema Terapêutico 2N+II**

Nos doentes que realizaram um esquema com um II, o valor médio dos linfócitos CD4 no início era de 533,1 células/ $\text{mm}^3$ , enquanto em 2018 a população apresentava um valor médio dos linfócitos CD4 de 777,1 células/ $\text{mm}^3$  ( $p<0,001$ ). Após a terapêutica, 97,5% dos doentes apresentava contagens de linfócitos CD4 superiores a 200 células/ $\text{mm}^3$  (Gráfico 10- Anexo X). Verificou-se que dos 13,6% doentes que apresentavam inicialmente valores de linfócitos CD4 inferior a 200 células/ $\text{mm}^3$ , 87,5% passaram a apresentar valores superiores a 200 células/ $\text{mm}^3$ . A maioria dos doentes (99,0%) com valores iniciais superiores a 200 células/ $\text{mm}^3$  mantiveram esses valores em 2018 ( $p=0,001$ ) (Gráfico 11- Anexo XI).

Relativamente à carga viral nos doentes que realizaram esquema terapêutico com um II, o valor médio do ARN-VIH inicial era de 126875 cópias/ml. No ano de 2018, o valor médio do ARN-VIH era de 1118 cópias/ml ( $p=0,139$ ). Após a terapêutica, no ano de 2018, 97,5% da população apresentava valores de ARN-VIH <50 cópias/ml (Gráfico 12- Anexo XII). Verificou-se

que dos 98,3% doentes que apresentavam inicialmente valores de ARN-VIH não suprimidos, 83,6% passaram a apresentar valores de ARN-VIH indetetáveis em 2018 ( $p<0,001$ ) (Gráfico 13- Anexo XIII).

### **Esquema Terapêutico 2N+IP**

Nos doentes que realizaram um esquema com IP verificou-se que, no início, o valor médio de linfócitos CD4 era de 500,7 células/mm<sup>3</sup> e em 2018 o valor médio de linfócitos CD4 era de 661,8 células/mm<sup>3</sup> ( $p=0,024$ ). Após a terapêutica, 81,8% dos doentes apresentavam contagens de linfócitos CD4 superior a 200 células/mm<sup>3</sup> (Gráfico 14- Anexo XIV). Verificou-se que, dos doentes que apresentavam valores iniciais de linfócitos CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> (13,6%), 66,7% continuaram com esses valores e 33,3% passaram a apresentar em 2018 valores de linfócitos CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>. A maioria dos doentes (89,5%) com valores iniciais de linfócitos CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, mantiveram esses valores em 2018 ( $p=1,000$ ) (Gráfico 15-Anexo XV).

Relativamente à carga viral, nos doentes que realizaram o esquema terapêutico com um IP, no início o valor médio do ARN-VIH era de 128833 cópias/ml, enquanto em 2018, o valor médio do ARN-VIH era de 93417 cópias/ml ( $p=0,556$ ). Após a terapêutica, 86,3% dos doentes apresentavam valores de ARN-VIH <50 cópias/ml (Gráfico 16- Anexo XVI). Verificou-se que dos doentes que inicialmente não estavam suprimidos (95,5%), 71,4% passaram a apresentar valores de ARN-VIH indetetáveis em 2018 ( $p<0,001$ ) (Gráfico 17- Anexo XVII).

## Discussão

Neste estudo retrospectivo, pretendia-se avaliar o tratamento de uma amostra de 237 infetados com VIH acompanhados no CHUP naïve para TARV, com início em 2016 e 2017 independentemente da data de diagnóstico, tendo em conta os seus parâmetros clínicos e laboratoriais.

No geral, na população em estudo, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa relativamente à contagem de linfócitos CD4 e à carga viral entre o início da terapêutica e o ano de 2018. No início da terapêutica apenas uma minoria (10,5%) se apresentava no estadió de SIDA e, destes doentes, 79,2% passaram a apresentar valores superiores a 200 CD4. De realçar que, a maioria da nossa população iniciou uma TARV precoce, na mesma altura do diagnóstico, ou seja, no ano de 2016 e 2017. Ford *et al.* demonstrou numa metanálise que uma TARV iniciada aquando do diagnóstico, está associada a melhores resultados, principalmente em casos avançados da infeção com contagens muito baixas de CD4 [20]. Além disso, vários estudos randomizados demonstraram que iniciar a TARV aquando do diagnóstico aumenta a supressão viral e a retenção nos cuidados de saúde ao fim de um ano, havendo também um custo-benefício [20-22]. Por outro lado, medidas de sensibilização relativas à infeção bem como estratégias que têm como alvo os grupos de maior risco contribuem para um diagnóstico cada vez mais precoce da infeção.

Em relação à carga viral no início da TARV, 96,6% da nossa população não se encontrava suprimida e, em 2018, apenas 5,2% dos doentes não estavam suprimidos. Weijnsfeld *et al.* num estudo longitudinal mostrou que a idade jovem e uma contagem de linfócitos CD4 superior a 500 células/mm<sup>3</sup> são fatores de risco para uma falência da supressão viral [23], no entanto os fatores que poderiam ter influenciado a supressão viral no presente estudo não foram investigados. Podemos então concluir que o nosso trabalho, pela diferença estatisticamente significativa em relação à contagem dos linfócitos CD4 e da carga viral entre o início da TARV e o ano de 2018, corrobora a hipótese de uma TARV eficaz.

O esquema terapêutico mais usado pela população em estudo, tem como base um inibidor da integrase (57%), indo ao encontro das recomendações europeias, que elegem os regimes terapêuticos com base em um II como primeira linha [24] [25]. No decorrer do nosso estudo, 94,3% dos doentes mantiveram-se com o esquema terapêutico inicial, dado a favor de uma tolerabilidade e aderência à terapêutica por parte da população em estudo. Os restantes

5,7% dos doentes relataram efeitos adversos/toxicidade da TARV nomeadamente sintomas gastrointestinais e neurotoxicidade que motivaram a troca de esquema terapêutico.

No presente estudo, ainda que sem valor estatisticamente significativo pelo tamanho da amostra, observou-se uma diminuição da incidência das infeções oportunistas entre o início da TARV (4,2%) e o ano de 2018 (1,7%), e por outro lado, a percentagem de neoplasias aumentou ligeiramente entre os dois momentos do estudo. Com o início da TARV e aumento da expectativa de vida, a gestão das comorbilidades crónicas não infecciosas associadas à idade é um ponto fulcral nos cuidados dos doentes VIH positivo [26]. Guaraldi *et al.* num estudo caso-controlo demonstrou que estas comorbilidades surgem mais precocemente quando comparadas com a população geral, as quais surgem em indivíduos 10 anos mais velhos [27]. No nosso estudo, relativamente às comorbilidades apresentadas, a maioria, 44,3% referem-se a fatores de risco cardiovascular, presentes maioritariamente nos doentes com menos de 50 anos. O aumento do risco cardiovascular na população infetada por VIH, está associado a vários fatores, incluindo fatores inerentes à própria TARV [28]. Por outro lado, estudos demonstram que a TARV apresenta também um efeito protetor a nível cardiovascular [29]. Cerca de 18,9% da população em estudo apresentava patologia depressiva. Gonzalez *et al.* numa metanálise demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre a depressão e a não aderência à terapêutica, realçando também o papel de outros fatores do foro mental na progressão e gestão da infeção VIH [30].

Apesar de atualmente com a TARV ser possível a supressão viral na maioria dos casos, um dos principais objetivos é a manutenção da supressão ao longo do tempo, pelo que a pobre aderência e cópias de ARN elevadas podem ser obstáculos à supressão a longo prazo [31]. Na população em estudo no geral obtiveram-se bons resultados relativamente à TARV para todos os esquemas terapêuticos, no entanto apenas no regime com II se obtiveram resultados estatisticamente significativos para ambas as variáveis (valores de CD4 e valor do ARN-VIH). Com este esquema terapêutico 87,5% dos doentes passaram a apresentar valores de CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, e relativamente à carga viral 83,6% dos doentes inicialmente não suprimidos passaram a apresentar valores indetetáveis. Por outro lado, em esquemas com base em INNTR e IP apenas a supressão da carga viral entre os dois momentos do estudo foi estatisticamente significativa. Para corroborar estes resultados vários estudos comparativos, demonstram a tolerabilidade, a eficácia e o perfil favorável dos regimes baseados nos inibidores da integrase [32-33]. Jacobson *et al.* num estudo retrospectivo comparou as taxas de supressão para os diferentes regimes terapêuticos, verificando-se com um II uma supressão viral ao fim de 60 dias, com um INNTR cerca de 137 dias e com um IP ao fim de 147 dias [34]. Apesar de no nosso

estudo não temos informação relativamente ao inibidor da integrase usado, sabe-se que o DTG é o agente de primeira linha preferido. Estudos demonstraram a eficácia deste agente, com uma supressão viral às 48 semanas de tratamento, obtendo-se melhores resultados com contagens de CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> e valores de ARN superiores a 100000 cópias/ml [35]. Além disso estes regimes estão associados a poucas interações farmacológicas e efeitos adversos [36].

Meireles *et al.* demonstrou num estudo retrospectivo a eficácia do DTG em relação a regimes com base no EFV e em um IP, no qual ao fim de um ano, mais de 90% estavam suprimidos com o DTG, 84% com EFV e 79% com um IP. Tal como no nosso estudo esquemas com IP levaram a uma menor supressão viral em comparação aos restantes esquemas [37]. No entanto, uma das limitações do nosso estudo foi não se conseguir deduzir ao fim de quanto tempo desde o início da TARV com cada um dos esquemas terapêuticos, os indivíduos passaram a apresentar valores suprimidos, e se durante o follow up houve uma falência do tratamento.

Melhorar a aderência e a retenção nos cuidados de saúde são as principais estratégias para uma diminuição da morbimortalidade e transmissão da infeção, e aumento da eficácia da TARV. Durante o presente estudo ocorreu uma perda de follow-up em cerca de 10,1% da população e cerca de 1,3% faleceram. Em relação ao abandono do tratamento ocorreram maioritariamente em indivíduos mais jovens (<50 anos) e nos que tinham contagens de CD4 mais altas, apesar de as relações não serem estatisticamente significativas. Estudos longitudinais demonstram que a retenção nos cuidados diminui ao longo do tempo. Wong *et al.* demonstrou num estudo de uma população de HSH na China uma retenção de 71% ao fim de um ano e de 46% ao fim de dois anos. Além disso demonstrou que a idade e o número de linfócitos CD4 podem ser preditores da retenção dos indivíduos em TARV, havendo menores taxas de retenção na população jovem e com contagens de CD4 elevadas, o que corrobora com os resultados do nosso estudo apesar de não terem sido estatisticamente significativas [38].

Apesar de, no presente estudo, a maioria da amostra estar suprimida ao fim de 1 ou 2 anos de terapêutica, e termos uma elevada aderência ao tratamento, é necessário conhecer fatores que poderão influenciar a adesão pois esta é preditor da supressão viral e é fulcral para a eficácia da TARV e para a manutenção da supressão viral. Vários estudos demonstram que a aderência à terapêutica e a retenção nos cuidados é influenciada por fatores clínicos, sociodemográficos, crenças do paciente, preocupações relativas aos efeitos adversos, alteração das rotinas diárias, fatores inerentes do próprio esquema terapêutico (toxicidades e resistências), consumo de drogas e álcool, sintomas depressivos, estigma relativo à doença, discriminação, suporte social e acesso aos cuidados de saúde [39-43]. Matthew *et al.* Numa

demonstrou que a retenção nos cuidados de saúde depende da experiência clínica de cada indivíduo <sup>[44]</sup>.

Este estudo apresenta algumas limitações, para além de se tratar de um estudo retrospectivo que poderá ter levado a viés de informação e a possíveis erros na interpretação de alguns dados; outra das limitações é que, como já mencionado, não foi possível obter a informação relativa ao fim de quanto tempo é que os doentes em follow-up passaram a apresentar uma carga viral suprimida. Além disso na população em estudo os doentes tiveram um tempo de follow-up diferente, os que iniciaram a TARV em 2016 (2 anos de follow-up) *versus* os doentes que iniciaram a terapêutica em 2017 (1 ano de follow-up).

;

## Conclusões

No presente estudo, a TARV mostrou-se eficaz levando a uma supressão da maioria da população em estudo, passando a maioria dos doentes a apresentar contagens superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, verificando-se uma maior eficácia para os regimes terapêuticos que têm por base um II. Verificou-se ainda uma diminuição da incidência de infecções oportunistas, que corrobora a hipótese de que com o aumento da expectativa de vida dos doentes VIH positivo, quer por medidas que promovam o diagnóstico da infeção e um início da TARV mais precoce, quer pela eficácia dos regimes terapêuticos, torna-se cada vez mais fulcral uma gestão cuidada das comorbilidades, com especial atenção aos fatores de risco cardiovasculares.

Apesar da eficácia da terapêutica antirretroviral é fundamental a identificação e a gestão de fatores que possam influenciar a resposta à terapêutica, bem como fatores inerentes ao próprio doente, o que contribui para o planeamento de ações que contribuem para uma maior aderência e retenção nos cuidados de saúde.

## Anexo I

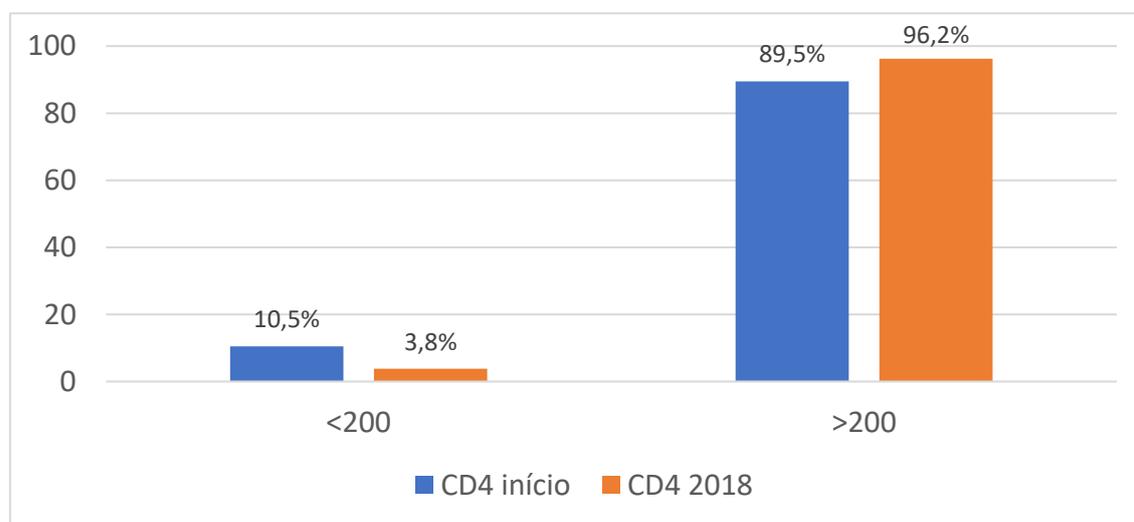


Gráfico1. Valores iniciais e em 2018 dos linfócitos CD4 (células/mm<sup>3</sup>)

## Anexo II

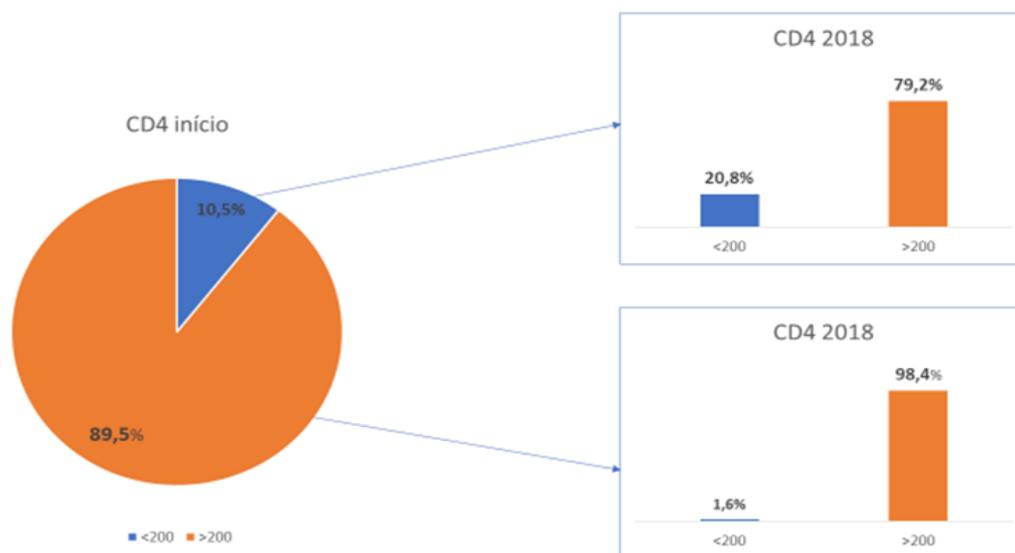


Gráfico 2. Comparação entre os valores iniciais e em 2018 dos linfócitos CD4 (células/mm<sup>3</sup>)

### Anexo III

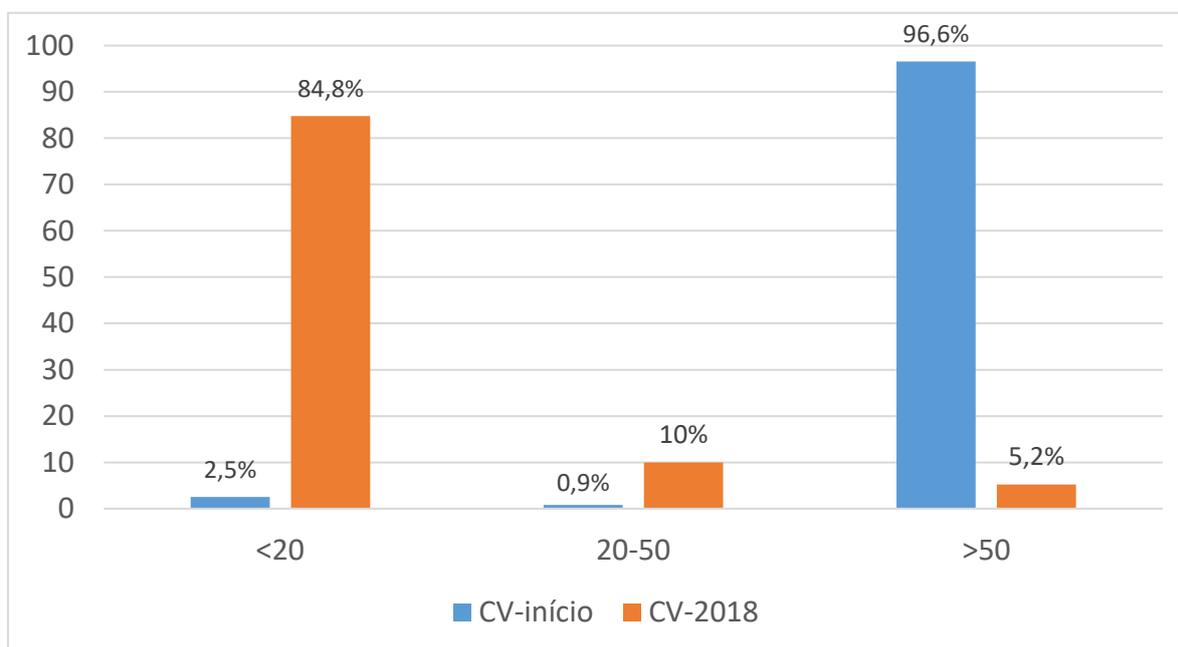


Gráfico 3. Valores iniciais e em 2018 do ARN-VIH (cópias/ml)

## Anexo IV

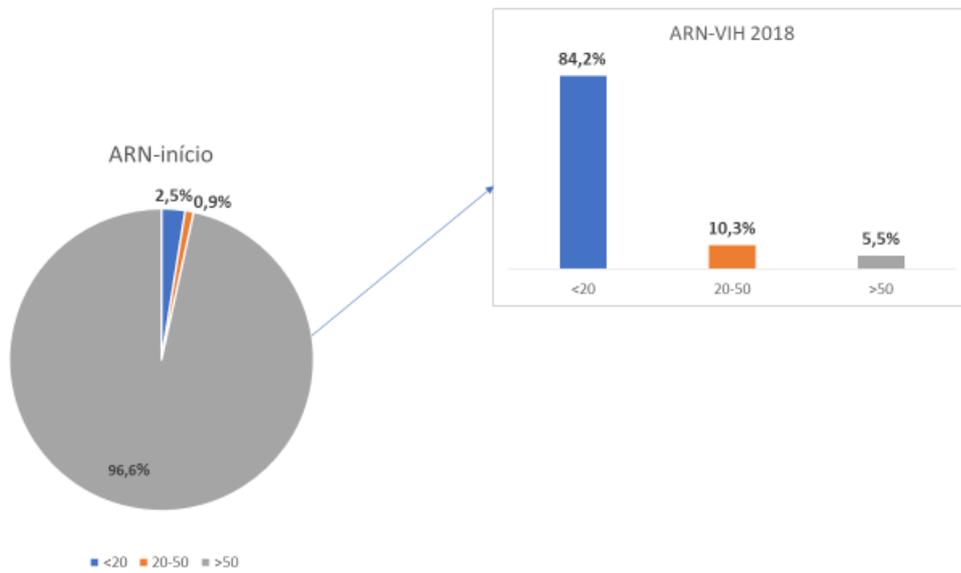


Gráfico 4. Comparação dos valores iniciais e em 2018 do ARN-VIH (cópias/ml)

## Anexo V

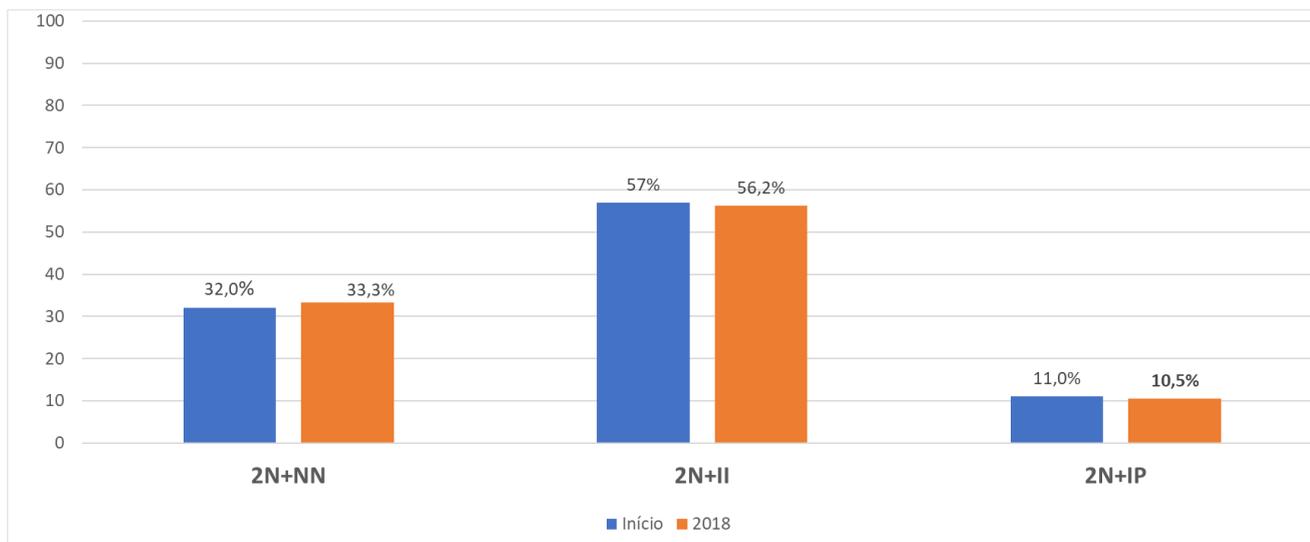


Gráfico 5. Esquemas Terapêuticos no início e em 2018

## Anexo VI

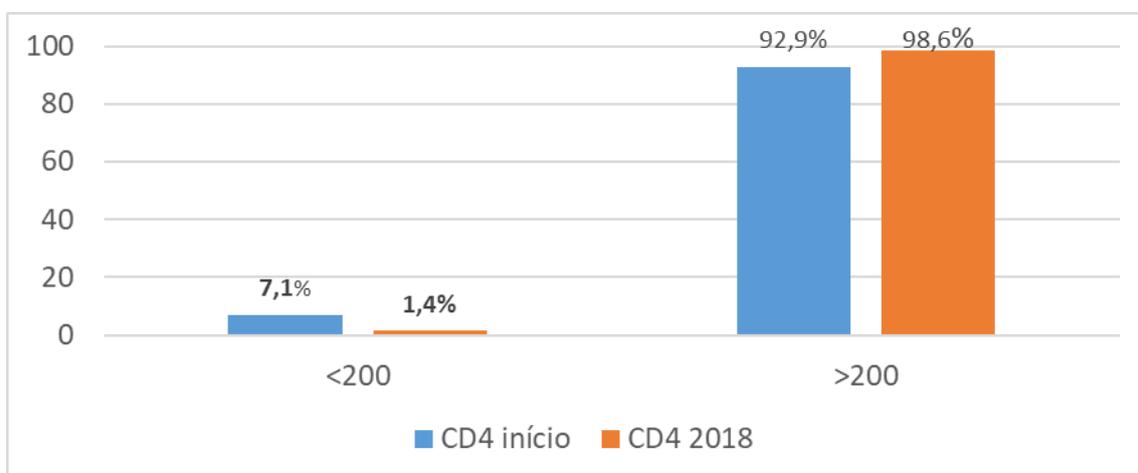


Gráfico 6: Valores iniciais e em 2018 de linfócitos CD4 (células/mm<sup>3</sup>) para o esquema terapêutico com um **INNTR**

## Anexo VII

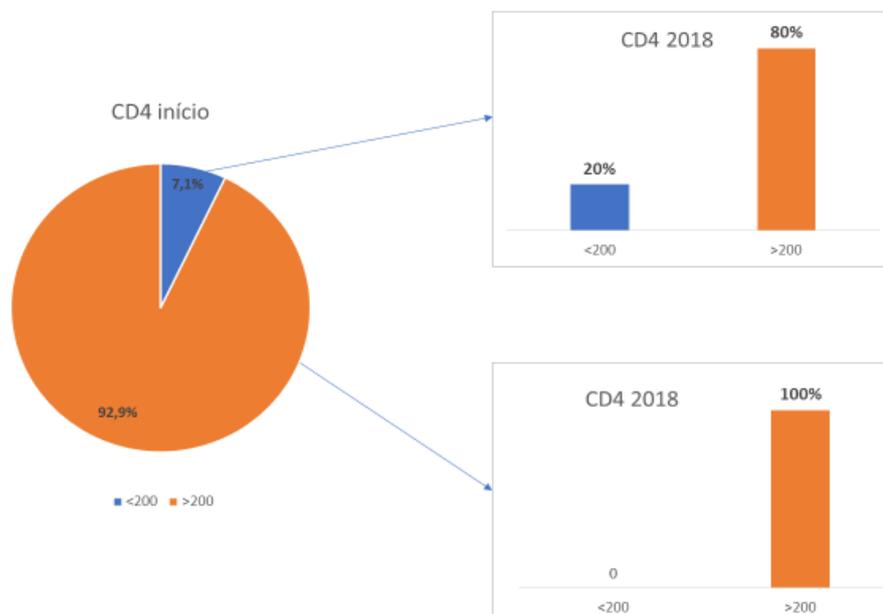


Gráfico 7. Comparação dos valores iniciais e em 2018 dos linfócitos CD4 (células/mm<sup>3</sup>) para o esquema terapêutico com um **INTR**

## Anexo VIII

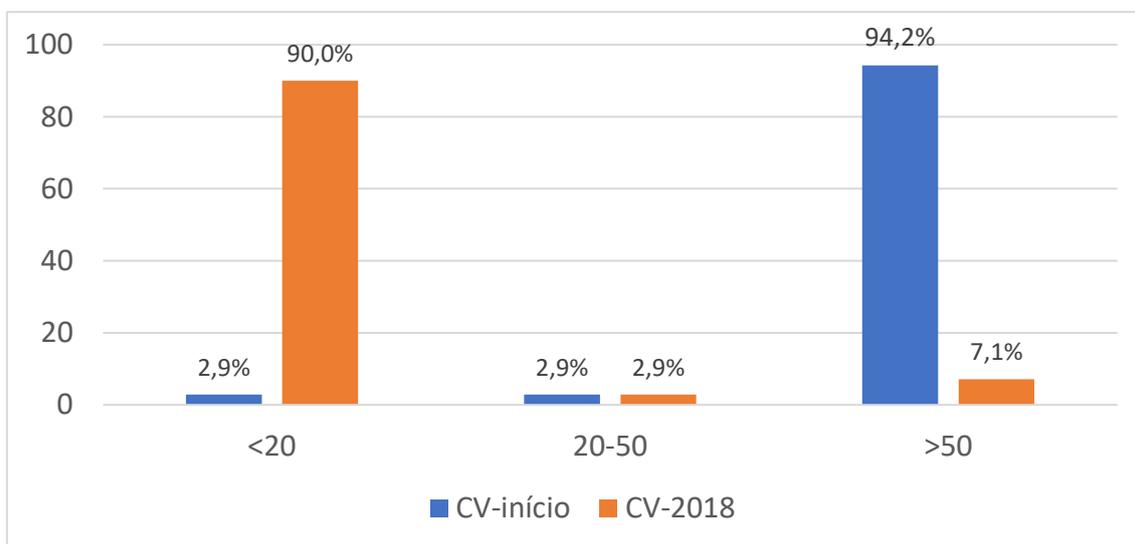


Gráfico 8. Valores iniciais e em 2018 do ARN-VIH (cópias/ml) com o esquema terapêutico com um **INNTR**

## Anexo IX

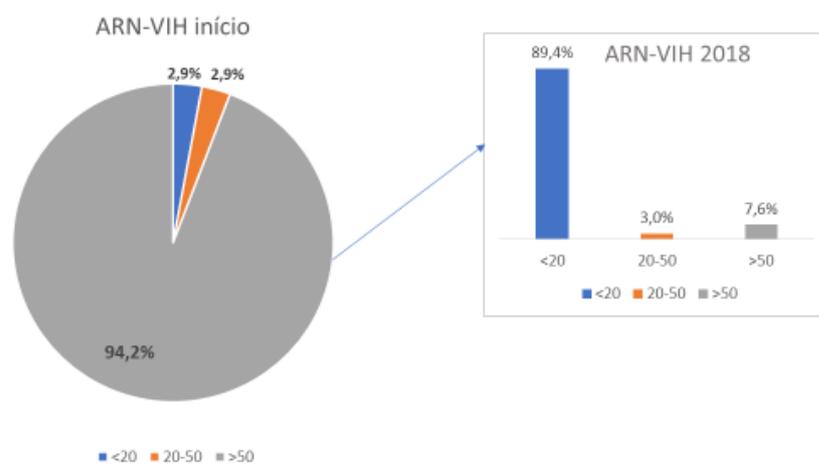


Gráfico 9. Comparação valores iniciais e em 2018 do ARN-VIH (cópias/ml) com o esquema terapêutico com um INNTR

## Anexo X

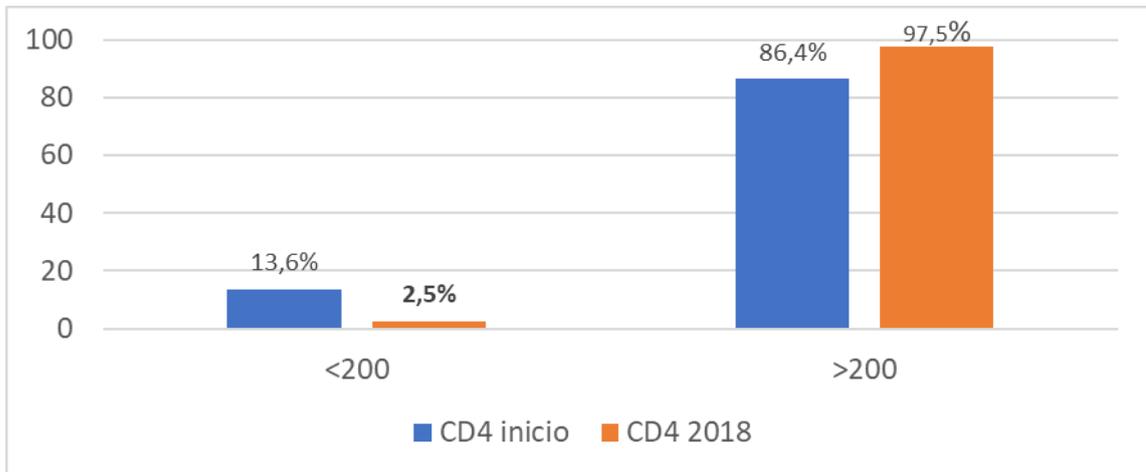


Gráfico 10. Comparação dos valores iniciais e em 2018 dos linfócitos CD4 (células/mm<sup>3</sup>) com o esquema terapêutico com um II

## Anexo XI

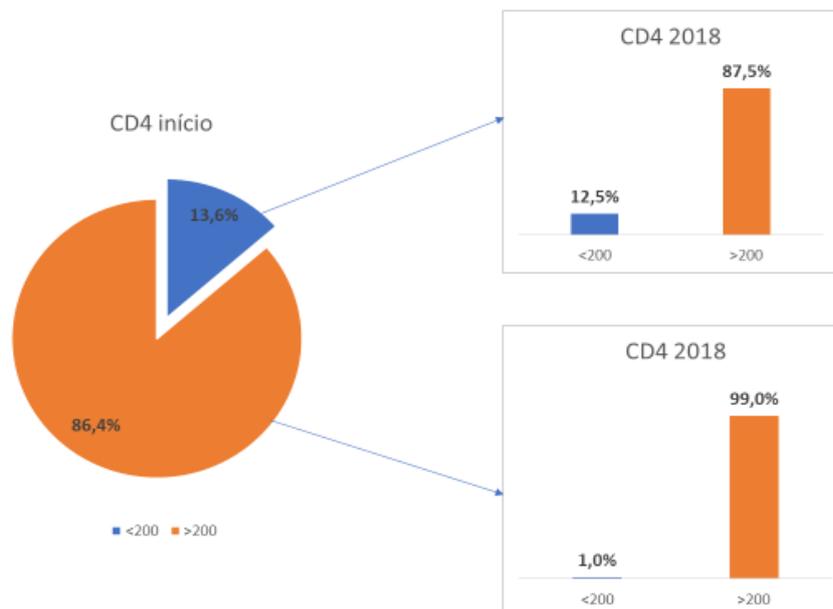


Gráfico 11. Comparação entre os valores iniciais e em 2018 dos linfócitos CD4 (células/mm<sup>3</sup>) para o esquema terapêutico com um II

## Anexo XII

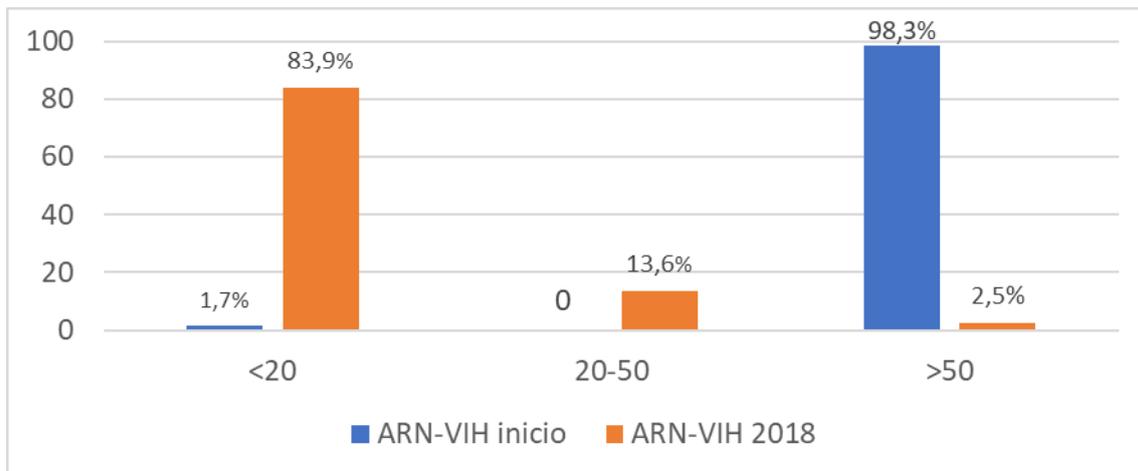


Gráfico 12. Valores iniciais e no ano de 2018 do ARN-VIH (cópias/ml) para o esquema terapêutico com um II

### Anexo XIII

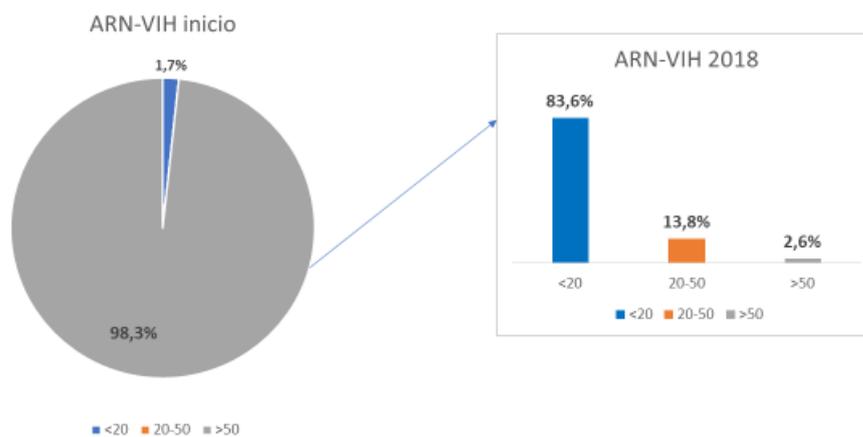


Gráfico 13. Comparação dos valores iniciais e em 2018 do ARN-VIH (cópias/ml) com o esquema terapêutico com II

## Anexo XIV

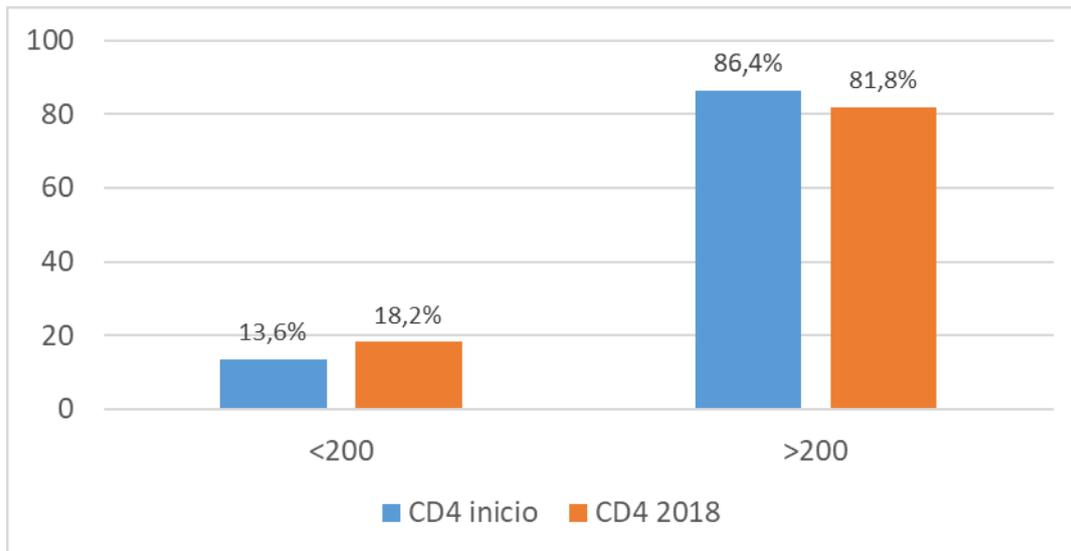


Gráfico 14. Valores iniciais e em 2018 dos linfócitos CD4 com o esquema terapêutico com um IP

Anexo XV

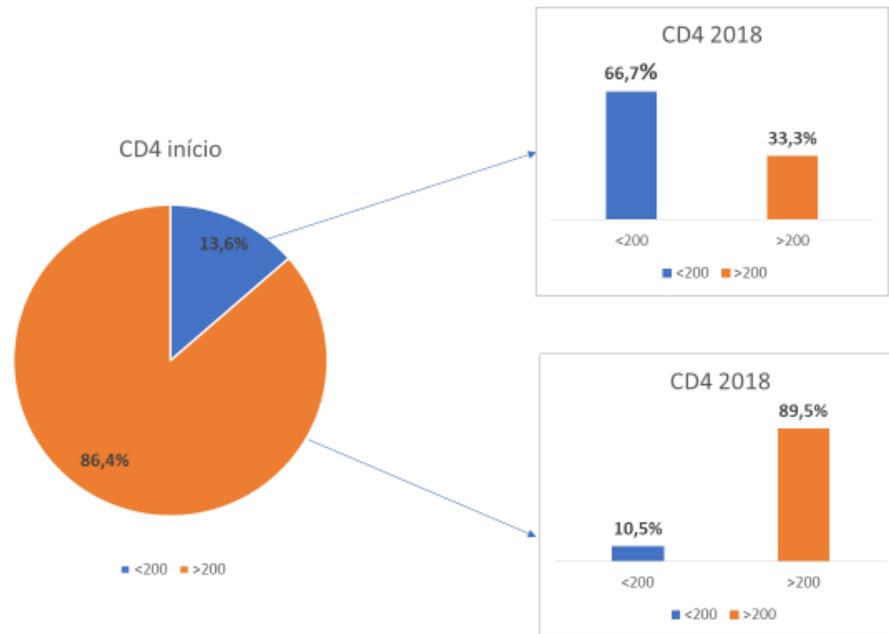


Gráfico 15. Comparação entre os valores iniciais e em 2018 de linfócitos CD4 com o esquema terapêutico com um IP

## Anexo XVI

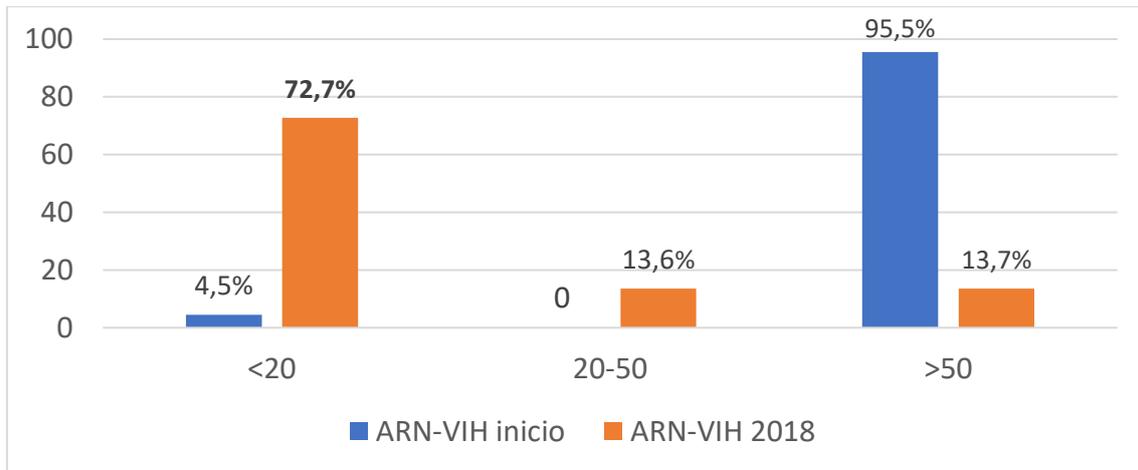


Gráfico 16. Valores iniciais e em 2018 do ARN-VIH com o esquema terapêutico com um IP

Anexo XVII

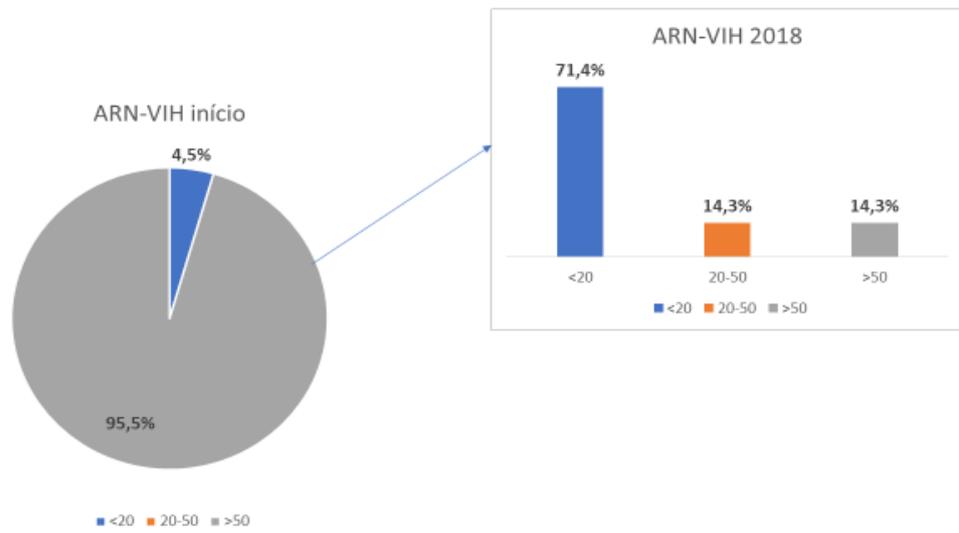


Gráfico 17. Comparação entre os valores iniciais e em 2018 com o esquema terapêutico com um IP

## Anexo XVIII

Tabela I. Tabela Resumo: Frequências dos linfócitos CD4 no início e em 2018 para os diferentes esquemas terapêuticos e significância estatística

Esquema Terapêutico	CD4<200 (células/mm <sup>3</sup> )		CD4>200 (células/mm <sup>3</sup> )		Significância Estatística
	Início	Ano 2018	Início	Ano 2018	
INNTR	7,1%	1,4%	92,9%	98,6%	P=0,125
II	13,6%	2,5%	86,4%	97,5%	P=0,001
IP	13,6%	18,2%	86,4%	81,8%	P=0,556

## Anexo XIX

Tabela II. Tabela Resumo: Frequências do ARN-VIH no início e em 2018 para os diferentes esquemas terapêuticos e significância estatística

Esquema Terapêutico	ARN-VIH <50 (cópias/ml)		ARN-VIH >50 (cópias/ml)		Significância Estatística
	Início	Ano 2018	Início	Ano 2018	
INNTR	5,8%	92,9%	94,2%	7,1%	P<0,001
II	1,7%	97,5%	98,3%	2,5%	P<0,001
IP	4,5%	86,3%	95,5%	13,7%	P<0,001

## Bibliografia

- [1] Deeks, S., Overbaugh, J., Phillips, A. et al. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers* 1, 15035 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- [2] Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, et al. HIV. *The lancet*. 2018; 392: 685-697.
- [3] UNAIDS DATA 2019 disponível em <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data> consultado pela última vez em 27/02/2020
- [4] Eisinger R, Fauci AS. Ending the HIV/AIDS Pandemic. *Emerging Infectious Diseases*. 2018;24(3):413-416
- [5] Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Infeção VIH e SIDA em Portugal - 2019*. Lisboa: DGS/INSA; 2019
- [6] Lucas S, Nelson A. HIV and the spectrum of human disease. *Journal of Pathology*. 2015; 235: 229-241
- [7] Shiels M, Engels E. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Current opinion in hiv and aids* 2017; 12:6-11
- [8] Martinez-Picado J, Deeks S. Persistent HIV-1 replication during antiretroviral therapy. *Current opinion in hiv and aids* 2016; 11: 417-423
- [9] Stecher M, Claßen A, Klein F et al. Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Interruptions in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1–infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: Implications for future HIV Cure Trials, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 70, Issue 7, 1 April 2020, Pages 1406–1417 <https://doi.org/10.1093/cid/ciz417>
- [10] Jiamsakul A, Kerr SJ, Ng OT, et al. Effects of unplanned treatment interruptions on HIV treatment failure—results from TAHOD. *Trop Med Int Health*. 2016;21(5):662-674
- [11] Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017; 23:12-16
- [12] Johnson J, MD, Sax P, et al. Beginning Antiretroviral Therapy for Patients with HIV. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2014; 28:421-438
- [13] The Strategies for Management of Anti-retroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count–guided interruption of anti-retroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-96
- [14] Myron S.C, M.D., Ying Q, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365:493-505
- [15] O’Connor J, Vjecha M, Phillips A, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per  $\mu\text{L}$ : secondary outcome results from a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 4:105-112
- [16] Fauci A, M.D., Marston H, et al. Ending the HIV–AIDS Pandemic — Follow the Science. *The New England Journal of medicine*. 2015; 373:2197-2199

- [17] World Health Organization, Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, second Edition 2016 disponível em <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> consultado pela última vez em 23/01/2020
- [18] Hansjakob Furrer. Opportunistic Diseases During HIV Infection—Things Aren't What They Used to Be, or Are They?. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016; 214: 830-831
- [19] Manzardo C, Guardo A, Letang E, et al. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 13: 751-767
- [20] Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *HIV/AIDS*. 2011; 53:1130-1139
- [21] Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clinical Infectious Diseases*. 2011
- [22] Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of medicine*. 2003;349:1993–2003
- [23] Mesquita E, Coelho L, Amancio R, et al. Severe infection increases cardiovascular risk among HIV-infected individuals. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19:319
- [24] Gonzalez J, PhD, Batchelder A, et al. Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 58: doi:10.1097/QAI.0b013e31822d490a.
- [25] Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018; 32: 17–23
- [26] Hoenigl M, Chaillon A, Moore D, et al. Rapid HIV Viral Load Suppression in those Initiating Antiretroviral Therapy at First Visit after HIV Diagnosis. *Scientific Reports*. 2016; 6:32947 DOI: 10.1038/srep32947
- [27] Boyd M, Boffito M, Estrada V, et al. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Medicine*. 2019; 20: 3-11
- [28] Weijssenfeld A, MSc, Blokhuis C, et al. Longitudinal virological outcomes and factors associated with virological failure in behaviorally HIV-infected young adults on combination antiretroviral treatment in the Netherlands, 2000 to 2015. *Medicine*. 2019; 98:32(e16357)
- [29] EACS Guidelines Version 10.0 November 2019 disponível em <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> consultado pela última vez em 10/03/2020
- [30] Kelly S, MD, Masters C, et al. Initial Antiretroviral Therapy in an Integrase Inhibitor Era: Can We Do Better?. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019; 33: 681-692
- [31] Raffi F, Hanf M, Ferry T, et al. Impact of baseline plasma HIV-1 RNA and time to virological suppression on virological rebound according to first-line antiretroviral regimen. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 72: 3425-3434
- [32] Gianotti N, Galli L, Galizzi N, et al. Time spent with residual viraemia after virological suppression below 50 HIV-RNA copies/mL according to type of first-line antiretroviral regimen. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018; 52: 492-499

- [33] Jacobson K, MD, MPH, et al. Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus–infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor–based regimens in a real-world clinical setting A retrospective cohort study. *Medicine*. 2018; 97: p e13016
- [34] Kanters S, Vitoria M, Doherty M, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2016; 3: 510-520
- [35] Snedecor S, Radford M, Kratochvil D, et al. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19: 484
- [36] F. Lagi, G. Baldin, M. Colafigli et al. Viro-immunological efficacy and tolerability of dolutegravir-based regimens compared to regimens based on other integrase strand inhibitors, protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with acute HIV-1 infection: A multicenter retrospective cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019; 54: 487-490
- [37] Meireles M, Pascom A, Duarte E, et al. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: results from a large real-world cohort after the implementation of dolutegravir. *AIDS*. 2019; 33: 1663-1668
- [38] Wong N, Mao J, Cjeng W, et al. HIV Linkage to Care and Retention in Care Rate Among MSM in Guangzhou, China. *AIDS Behav*. 2017; DOI 10.1007/s10461-017-1893-4
- [39] Langebeek N, Gisolf E, Reiss P, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2014; 12:142
- [40] Carvalho P, Barroso S, Coelho H, et al. Factors associated with antiretroviral therapy adherence in adults: an integrative review of literature. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019; 24:2543-2555
- [41] Holtzman C, Shea J, Glanz K, et al. Mapping patient-identified barriers and facilitators to retention in HIV care and antiretroviral therapy adherence to Andersen's Behavioral Model. *AIDS Care*. 2015; 27: 817-828
- [42] Shubber Z, Mills E, Nachega J, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 2016; 13(11): e1002183.
- [43] Tomori C, Kennedy C, Brahmhatt H, et al. Barriers and facilitators of retention in HIV care and treatment services in Iringa, Tanzania: the importance of socioeconomic and sociocultural factors. *AIDS Care*. 2014; 26: 907–913
- [44] Fox M, Rosen S. Retention of Adult Patients on Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis 2008–2013. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69: 98–108