

POTÊNCIA REDEFINIDA

UM TRATAMENTO INOVADOR PARA
OS DOENTES INFETADOS POR VIH

RECOMENDADO^{1,2,*}

EACS
DHHS



DOVATO é indicado para o tratamento da infecção por VIH-1 em
pesos pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita

*Recomendado como 1^a linha de tratamento nas.^{1,2}

• Guidelines EACS: em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e contagem de células CD4⁺ >200 células/mm³.

• Guidelines DHHS: em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e que apenas inicia TARV depois do teste de genotipagem para a transcriptase reversa e teste para VHB.

Nos estudos GEMINI 1&2 foi utilizada a dosagem de 50 mg DTG + 300 mg 3TC.

A imagem apresentada é meramente ilustrativa e não retrata um doente real.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com DOVATO foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%).⁵

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Dovato. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E FORMA FARMACÊUTICA:** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** tratamento da infecção pelo VIH-1 em adultos e adolescentes maiores de 12 anos de idade com pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase ou à lamivudina. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infecção por VIH. Adultos e adolescentes (maiores 12 anos de idade com pelo menos 40 kg): um comprimido 1x/dia. Ajustes de dose: está disponível uma formulação separada de dolutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentosas (p. ex., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenoitoina, fenobarbital, erva de São João, etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir). Deverá consultar-se o RCM do dolutegravir. Doses esquecidas: Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Dovato, deve tomá-la assim que possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se o estiver, não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o esquema posológico habitual. Idosos (≥ 65 anos): Os dados disponíveis são limitados. Não é necessário ajuste de dose. Compromisso renal: Não se recomenda com depuração da creatinina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal ligeiro. Compromisso hepático: Não é necessário ajuste da dose no compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis no compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C), pelo que Dovato deve ser utilizado com precaução nestes doentes. População pediátrica: A segurança e eficácia de Dovato em crianças menores de 12 anos ou com peso <40 kg não foram estabelecidos. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a qualquer das substâncias activas ou excipientes. Administração concomitante com medicamentos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos do transportador de catiões orgânicos (OCT 1), incluindo entre outros, a fampridina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%). A reação adversa mais grave notificada com dolutegravir foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** Pouco frequentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia. Muito raras: Aplasia pura dos glóbulos vermelhos. **Doenças do sistema imunitário:** Pouco frequentes: hipersensibilidade, síndrome de reconstituição imunológica. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Muito raras: acidose láctica. **Perturbações do fôrso psiquiátrico:** Frequentes: depressão, ansiedade, insónia, sonhos anormais; Pouco frequentes: ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história

Dovato dolutegravir/lamivudina



**EFICÁCIA
ELEVADA
E DURADOURA^{3,4}**



**ELEVADA
BARREIRA
À RESISTÊNCIA^{3,4}**



**MENOR
EXPOSIÇÃO
A ARVs⁵**

**adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que
ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.⁵**

pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). **Doenças do sistema nervoso:** Muito frequentes: cefaleia. Frequentes: tonturas, sonolência. Muito raros: neuropatia periférica, parestesia. **Doenças gastrointestinais:** Muito frequentes: náuseas, diarréia. Frequentes: vômitos, flatulência, dor/desconforto abdominal. Raros: pancreatite. **Afeções hepatobiliares:** Pouco frequentes: hepatite. Raros: insuficiência hepática aguda. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Frequentes: erupção cutânea, prurido, alopecia. Muito raros: angioedema. **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** Frequentes: artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia). Raros: rhabdomiólise. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** Frequentes: fadiga. **Exames complementares de diagnóstico:** Frequentes: aumentos da CPK e da ALT/AST. Raros: aumentos da amilase. **Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais:** o dolutegravir foi associado a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com dolutegravir mais lamivudina, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Em alguns doentes com coinfecção por hepatite B e/ou C, foram observados aumentos dos valores bioquímicos hepáticos consistentes com síndrome de reconstituição imunológica, especialmente naqueles em que a terapêutica anti-hepatite B foi suspenso. O peso e os níveis de lipídios e glucose no sangue podem aumentar durante o tratamento antirretrovírica. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data de instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e hepatite autoimune) também têm sido notificadas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. **TITULAR DA AIM:** ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holanda. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 01 Abril 2020. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. O titular de AIM é DOVATO é ViiV Healthcare BV. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM. ViiVHIV, Unipessoal Lda, R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés, NIPC-509117961 | Tel: +351 21 09 40 801 | Fax: +351 21 09 40 901. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Sujeito a regime de avaliação prévia. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare - Telf: +351 21 094 08 01.

Referências: 1. Guidelines EACS versão 10.0, novembro 2019. Disponível em: <https://www.eac-society.org/files/guidelines-10.0-portuguese.pdf>. Consultado em junho, 2020. 2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescent with HIV. Department of Health and Human Services. December, 2019. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado em junho, 2020. 3. Cahn P, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):310-318. 4. Van Wyk, et al. AIDS 2019. Slides WEAB0403LB. 5. RCM DOVATO, abril 2020.

As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo ViiV Healthcare.
©2020 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença.



ViiV Healthcare, Unipessoal Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, nº 3 | Arquiparque-Miraflores | 1499-013 Algés, Portugal
NIPC-509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01 | PM-PT-DLM-ADVT-190001 | junho 2020

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Mono e biterapias na infeção por vírus da imunodeficiência humana – dados de um hospital distrital

Mono and dual therapies in human immunodeficiency virus infection – data from a district hospital

/ M. Mouro¹ / A. Martins¹ / C. Soeiro¹/ D. Coutinho¹ / J. Velez¹ / F. Freitas²/ C. Oliveira¹¹ Serviço de Infeciolegia do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE, Aveiro² Grupo Coordenador Local – Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência aos Antimicrobianos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE, Aveiro**Correspondência:**

Margarida Martins Mouro

Avenida Artur Ravara, 3810-164 Aveiro, Portugal

Tel. 917 077 720

Email: 70979@chbv.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

11/11/2020

Artigo aceite para publicação em

16/03/2021

/ Resumo**Introdução:** As mono/biterapias têm ganhado relevância no tratamento da infeção por vírus da imunodeficiência humana, seja por efeitos adversos, seja por interações medicamentosas, resistências, simplificação ou prevenção de toxicidade.**Objetivos:** Caracterizar a população infetada por vírus da imunodeficiência humana seguida no nosso centro, sob mono/biterapias.**Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo baseado na análise dos processos dos doentes atualmente seguidos.**Resultados:** Dos doentes seguidos, 11,5% (83) encontravam-se sob monoterapia (8) ou biterapia (75). A idade mediana era de 52 [38-80] anos e a maioria (61) eram do sexo masculino. Das comorbilidades encontradas destacam-se doença renal crónica (n=55, 67,3%) e dislipidemia (n=50, 60,2%), seguidas da patologia psiquiátrica e hipertensão arterial (n=25, 30,1% cada). Os esquemas mais utilizados consistiam em inibidores da protéase potenciados com análogos nucleósidos da transcriptase reversa (34) ou inibidores da integrase (18).Todos iniciaram estas terapêuticas em *switch*, 38 deles sob mono/biterapia(s) previamente. Os motivos principais para a alteração foram simplificação (43,3%) e efeitos adversos (25,3%). Nas alterações por efeitos adversos, houve melhoria/resolução em aproximadamente dois terços dos casos. Na última avaliação, a mediana de linfócitos T CD4+ era de 625/mm³ e 94,0% apresentavam viremia indetectável.**Conclusões:** Após *switch*, principalmente por simplificação terapêutica, os doentes mantiveram bom controlo imune e virológico.**Palavras-chave:** VIH; terapêutica antirretrovírica de alta eficácia

/ Abstract

Introduction: Mono/dual therapies have gained relevance in the treatment of human immunodeficiency virus infection, whether due to adverse effects, drug interactions, resistance, simplification or toxicity prevention.

Objectives: Our goal was to characterize the human immunodeficiency virus infected population, followed in our center, currently undergoing such regimens.

Methods: Descriptive retrospective study based on the analysis of clinical files of patients currently on follow-up.

Results: Amongst the patients followed, 11% (83) were under monotherapy (8) or bitherapy (75), with median age of 52 [38-80] years and predominantly (61) male. Amongst the comorbidities found, we highlight chronic kidney disease (n=55, 67.3%) and dyslipidemia (n=50, 60.2%), followed by psychiatric pathology and arterial hypertension (n=25, 30.1% each). The most commonly used regimens consisted of boosted protease inhibitors with nucleoside reverse transcriptase analogues (34) or integrase inhibitors (18). All patients started these therapies on switch, 38 previously under mono/dual therapy(s). Main reasons for switching were simplification (43.3%) or adverse effects (25.3%). When changing was due to adverse effects, there was an improvement/resolution in approximately two-thirds. At the last laboratory workup, median CD4+ T lymphocyte count was 625/mm³ and 94.0% were undetectable.

Conclusions: After switch, mainly due to therapeutic simplification, patients maintained good tolerance and good immune-virological control.

Keywords: HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active

/ Introdução

Os regimes poupadões de fármacos (mono e, sobretudo, biterapias) têm sido cada vez mais relevantes no tratamento da infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e uma realidade no quotidiano de muitos doentes. Entre as razões principais para o uso destes esquemas, encontram-se os efeitos adversos da terapêutica antirretrovírica (TARV), as interações medicamentosas, cada vez mais importantes dado o envelhecimento (e polifarmácia) da população que vive com o VIH, e ainda a presença de resistências aos antirretrovíricos.¹⁻³ Realçam-se, igualmente, as estratégias de simplificação e prevenção de toxicidades, importantes pelo aumento da esperança média de vida verificado nos doentes infetados com bom controlo imune e virológico,⁴ com consequente necessidade destas terapêuticas por várias décadas. Decorre daqui a relevância de uma boa adesão e, nesse sentido, a escolha de esquemas mais simples, com eventual redução do número de comprimidos e/ou tomas diárias,⁵ bem como a prevenção de eventuais toxicidades a longo prazo⁶, frequentemente potenciadas pelo uso concomitante de outros fármacos e presença de outras patologias crónicas⁷.

Desde novembro de 2019 que as linhas orientadoras da EACS (European AIDS Clinical Society)⁸ preveem esquemas de biterapia

como primeira linha em doentes *naïfs*. Isto levou-nos a investigar mais profundamente os doentes sob mono/biterapias no sentido de melhor entender quais as características da sua infecção por VIH, e também avaliar os motivos de introdução desses esquemas e o seu impacto no controlo da infecção.

/ Material e métodos

Com o objetivo de caracterizar a população que vive com VIH e que se encontra sob mono/biterapias, os autores realizaram um estudo retrospectivo descritivo baseado na análise dos processos clínicos e dos dados laboratoriais dos doentes atualmente seguidos na consulta de Imunodeficiência. Definiu-se monoterapia como sendo um esquema terapêutico que contém um fármaco antirretrovírico ativo e biterapia aquele que contém dois fármacos antirretrovíricos ativos. Foram incluídos todos os doentes que se encontravam sob mono/biterapias à data da recolha dos dados (13 de dezembro de 2019). A análise descritiva (frequências, percentagens e medidas de tendência central e dispersão – média, mediana, mínimo e máximo) foi realizada com recurso ao programa SPSS, versão 25.0.

/ Resultados

Entre os 719 doentes seguidos, 8 encontravam-se sob monoterapia e 75 sob biterapia, perfazendo 11,5% do total de doentes. Destes, 73,5% (61) eram do género masculino, 90,4% (75) portugueses e 84,3% (70) caucasianos. Três (3,6%) estavam infetados por VIH2 e os restantes por VIH1. A mediana de idades era de 37 [19-70] anos ao diagnóstico da infecção e de 52 [31-80] anos à data da avaliação. Os doentes apresentavam um tempo mediano de diagnóstico de 14 [2-26] anos.

Metade (n=42) dos doentes foi diagnosticada tarde e, de entre estes, 76,2% com contagem de linfócitos T CD4+ < 200/mm³. A mediana do nadir de linfócitos T CD4+ foi de 166 [2-586]/mm³ (Quadro I), sendo ainda de referir que 14,5% dos doentes apresentavam, ao diagnóstico, contagem de linfócitos T CD4+ >500/mm³. Em 20,5% dos casos o valor inicial de linfócitos T CD4+ era desconhecido, em parte devido a início de seguimento noutro hospital. Dezoito doentes (21,6%) apresentaram uma doença definidora de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e 9 (10,8%) duas ou mais destas.

A aquisição da infecção por VIH foi, em 59,0% (n=49), por via sexual (35 heterossexuais e 14 homens que têm sexo com homens), em 9,6% (n=8), no contexto de uso de drogas injetáveis, e em 31,3% (n=26) a via de aquisição era desconhecida.

Entre as principais comorbilidades, destacam-se a função renal alterada (estadio ≥ 2 da classificação de doença renal crónica da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – taxa de filtração glomerular <90 mL/min/1,73m²)⁹ em dois terços (n=55) dos doentes, seguindo-se a dislipidemia (n=50, 60,2%); a patologia psiquiátrica e a hipertensão arterial estavam presentes em 30,1% (n=25) dos casos. Ainda a merecer destaque 16,9% de doentes

que apresentavam alteração da densidade mineral óssea (9 osteopenia e 5 osteoporose), 12,0% com história pessoal de neoplasia (7 neoplasias definidoras e 3 não definidoras de SIDA) e 9,6% com diabetes mellitus.

O tempo mediano total de TARV era de 150 [28-276] meses (Quadro II), com uma mediana de 6 [2-43] meses entre o seu início e a indetetabilidade virológica (viremia VIH1 < 40 cópias/mL; viremia VIH2 < 25 cópias/mL).

Todos os 83 doentes iniciaram estas terapêuticas em *switch*, com uma mediana de 3 [1-10] esquemas anteriores. Porém, 38 tinham história prévia de pelo menos uma mono/biterapia. O tempo total mediano sob mono/biterapias foi de 54 [1-142] meses e de 22 [1-71] meses sob terapêutica atual (Quadro II).

Os 8 doentes em monoterapia (Quadro III) estavam medicados com inibidores da protease (IP) potenciados (7 com darunavir – DRV – e 1 com lopinavir – LPV). Metade era do género masculino e todos tinham infecção por VIH1. A mediana de idade foi de 51,5 [38-76] anos, 75% deles com mais de 50 anos, e o tempo mediano de diagnóstico da infecção por VIH foi de 17 [11-25] anos. O valor mediano de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico era de 132 [14-227]/mm³, com valor atual de 522 [300-838]/mm³, e variação mediana no último ano de +35 [-413, +222]/mm³. Cinco doentes tinham diagnóstico de SIDA e 6 foram diagnosticados em estádio avançado. A mediana da viremia ao diagnóstico era de 98.400 [44.000-1.180.000] cópias/mL, com tempo mediano até indetetabilidade após início de TARV de 4 [2-7] meses, estando todos indetetáveis na última avaliação. Seis doentes apresentavam dislipidemia, 5 alteração da função renal, 4 doença psiquiátrica, 3 antecedentes de neoplasia (2 definidoras de SIDA), 2 hipertensão, 1 diabetes mellitus e outro osteopenia. Em 6 casos a mudança foi por simplificação,

QUADRO I – EVOLUÇÃO TEMPORAL DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+

Valor de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico (/mm ³)	Nadir de linfócitos T CD4+ (/mm ³)	Último valor de linfócitos T CD4+ (/mm ³)
Mínimo	2	Mínimo
Máximo	1007	Máximo
Mediana	267	Mediana
Média	268,8	Média

QUADRO II – TEMPO SOB TERAPÊUTICA ANTIRRETROVÍRICA.

Tempo total sob TARV (em meses)	Tempo total sob mono/biterapias (em meses)	Tempo tal sob mono/biterapia atual (em meses)
Mínimo	28	Mínimo
Máximo	276	Máximo
Mediana	150	Mediana
Média	150,6	Média

QUADRO III – MONO/BITERAPIAS INSTITUÍDAS.

	N	%
Monoterapias		
Inibidores da protease potenciados (n=8)		
DRV/r	4	4,8
DRV/c	3	3,6
LPV/r	1	1,2
Biterapias		
Inibidores da protease potenciados associados a inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa (n=34)		
DRV/c + 3TC	23	27,7
ATV/r + 3TC	6	7,2
DRV/r + 3TC	4	4,8
DRV/c + TDF	1	1,2
Inibidores da protease potenciados associados a inibidores da integrase (n=18)		
DRV/c + RAL	7	8,4
DRV/r + RAL	7	8,4
DRV/c + DTG	4	4,8
Inibidores da integrase associados a inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa (n=11)		
DTG + 3TC	11	13,3
Inibidores da protease potenciados associados a inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (n=7)		
DRV/r + ETR	7	8,4
Inibidores da integrase associados a inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (n=5)		
DTG + RPV	4	4,8
RAL + ETR	1	1,2

Legenda: 3TC – lamivudina; ATV – atazanavir; c – cobicistate; DRV – darunavir; DTG – dolutegravir; ETR – etravirina; LPV – lopinavir; r – ritonavir; RAL – raltegravir; RPV – rilpivirina; TDF – tenofovir disoproxil.

noutro por interações medicamentosas e noutro por questões logísticas. Em 3 doentes houve apenas mudança de potenciador (ritonavir para cobicistate) para simplificação para regime de comprimido único, estando os outros 5 previamente sob terapêutica tripla (3 sob IP potenciado). Estes doentes, em mediana, apresentavam 3 [1-10] terapias anteriores, com tempo total mediano sob TARV de 198 [121-246] meses, de 68 [14-71] meses sob mono/biterapias e, com a TARV atual, de 46 [4-71] meses.

Nos 75 doentes em biterapia, 57 eram do género masculino, correspondendo a 76%, com idade mediana de 52 [31-80] anos, 39 deles com mais de 50 anos. Apresentavam um tempo mediano de diagnóstico da infeção por VIH de 14 [2-26] anos; 26 foram diagnosticados em estádio avançado e 42 com SIDA. Quanto ao valor de linfócitos T CD4+, a mediana ao diagnóstico foi de 278 [2-1007]/mm³, a atual de 662 [101-1369]/mm³, e com variação no último ano de +30 [-429,+457]/mm³.

Trinta e quatro doentes (Quadro III) encontravam-se sob esquema de IP potenciado associado a inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa (INTR). A maioria destes (28) estava medicada com darunavir potenciado (DRV/p) associado a lamivudina (3TC) (n=27) ou tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (n=1) e, em 6 casos, com atazanavir/ritonavir (ATV/r) e 3TC. Todos tinham infeção por VIH1, ao diagnóstico com mediana de linfócitos T CD4+ de 318,7 [9-690]/mm³, sendo o valor atual de 749 [236-1272]/mm³. A viremia mediana ao diagnóstico era de 72.161 [256-1.750.000] cópias/mL, apresentando todos indetetabilidade na última avaliação, atingida num tempo mediano de 7 [2-18] meses após início de TARV. Entre as comorbilidades, há a destacar 22 casos de dislipidemia, 20 de alteração da função renal, 8 de hipertensão, 7 de doença psiquiátrica e 5 de redução da densidade mineral óssea. A mediana de regimes anteriores nestes doentes foi de 3 [1-7], com mediana

de 143 [52-256] meses de tempo total de TARV, 64 [33-142] meses sob mono/biterapias e 22 [2-50] meses sob TARV atual. Em 14 casos substituiu-se apenas o potenciador (DRV/r + 3TC para DRV/c + 3TC). Em 11 casos, a alteração tinha sido feita de monoterapia com DRV/r (darunavir potenciado com ritonavir) para associação de DRV/p (8 com cobicistate, 3 com ritonavir) e 3TC, para maior robustez do esquema em 10 desses casos e, no outro caso, por falência. Nos 9 doentes anteriormente com terapêuticas triplas, 6 estavam com ATV/r + 2 INTR (e mantiveram esquemas com ATV/r), 2 com a associação DTG + 2 INTR e 1 com DRV/r + TDF/FTC. Desconhecia-se a terapêutica prévia num doente sob DRV/c + TDF.

Por sua vez, 18 doentes estavam sob uma associação de DRV/p com inibidor da integrase (INI) – 14 com raltegravir (RAL) e 4 com dolutegravir (DTG), onde se englobavam os 3 doentes com infecção por VIH2. Neste grupo, os esquemas prévios eram demasiadamente diversos para serem caracterizados. A mediana de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico era de 85 [2-580]/mm³, com mediana atual de 550 [219-1369]/mm³. Ao momento do diagnóstico, os valores medianos de viremia eram de 238.760 [249-1.977.967] cópias/mL, com tempo até indetetabilidade após início de TARV de 4 [2-43] meses. Na última avaliação, 16 doentes encontravam-se indetetáveis, 1 apresentava *blip* confirmado (118 cópias/mL) e 1 tinha viremia de 1424 cópias/mL. Entre as comorbilidades, destacam-se a alteração da função renal (n=12), a dislipidemia (n=9) e a patologia psiquiátrica (n=7). Estes doentes, em mediana, apresentavam 3 [1-8] terapias anteriores, 165 [59-276] meses de tempo total de TARV, 30 [9-140] meses em mono/biterapias e 22 [5-60] meses sob TARV atual. Foi neste grupo que se verificaram mais alterações por falência terapêutica, correspondendo a 6 casos.

As terapêuticas de associação de INI com inibidores da transcriptase reversa foram instituídas em 16 doentes, 11 com nucleósidos e 5 com não nucleósidos (Quadro III). O primeiro grupo era constituído exclusivamente pelo regime de associação de DTG com 3TC. Nestes, o valor mediano de linfócitos T CD4+ era de 286 [12-1007]/mm³ ao diagnóstico e atual de 685 [399-919]/mm³. A mediana da viremia ao diagnóstico era de 188.825 [1810-3.306.115] cópias/mL, estando todos indetetáveis na última avaliação e tendo um tempo até indetetabilidade após início de TARV de 5 [2-11] meses, em mediana. Destacam-se 8 doentes com dislipidemia e 7 com hipertensão. Estes 11 doentes, em mediana, estiveram sob 3 [2-4] terapias anteriores, com tempo mediano total sob TARV de 108 [33-262] meses, 4 [1-71] meses sob mono/biterapias e 4 [1-10] meses sob TARV atual. A maioria destes doentes (n=6) transitou do esquema DTG + ABC/3TC, com efeitos adversos a justificarem 8 das alterações terapêuticas e a simplificação a motivar as restantes 3.

No grupo dos 5 doentes com associação de INI com INNTR, 80% estavam sob DTG com rilpivirina (RPV). Neste grupo, o valor mediano de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico era de 105,5

[62-473]/mm³ e o atual de 384 [101-934]/mm³. A viremia mediana ao diagnóstico foi de 995.607 [190.630-2.520.143] cópias/mL e a indetetabilidade ocorreu, após início de TARV, em 9 [9-15] meses. Três estavam indetetáveis, sendo de referir 1 doente com *blip* confirmado (viremia 41 cópias/mL) e outro com viremia de 50.051 cópias/mL. Todos exibiam alteração da função renal. A mediana de terapias anteriores era de 3 [1-5], com 108 [31-190] meses de tempo total sob TARV, 26 [13-54] meses sob mono/biterapias e 24 [6-28] meses sob TARV atual. Quatro das alterações para estes esquemas deveram-se a efeitos adversos, em 3 dos casos alterações da função renal em doentes com esquema contendo TDF.

Por último, de referir 7 doentes com esquema de IP potenciado em associação a inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR) – DRV/r associado a etravirina (ETR), 4 deles com esquema prévio de DRV/r + 2 INTR. Estes apresentavam mediana de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico de 90,5 [3-546]/mm³ e valor mediano atual de 412 [349-866]/mm³. A mediana da viremia ao diagnóstico foi de 121.734 [70-4.430.000] cópias/mL, com tempo mediano de 14 [5-43] meses até indetetabilidade após iniciada TARV (e todos se encontravam indetetáveis na altura do estudo). A dislipidemia representava a comorbilidade mais frequente, em 3 doentes. Estes 7 doentes, em mediana, apresentavam 3 [1-6] terapias anteriores, 86 [70-196] meses de tempo total sob TARV, 49 [17-61] meses sob mono/biterapias e 48 [3-61] meses sob TARV atual. Nos casos em que tal foi descrito, houve 2 alterações por simplificação de esquemas com DRV/r + 2 INTR e outras 2 por falência.

Comparando os doentes em monoterapia (8) vs aqueles sob biterapia (75), observa-se que 50% e 24% eram do género feminino, respetivamente, com maior representação do género masculino em todos os tipos de biterapia. Quanto à idade mediana dos doentes, não se verificou uma variação relevante consoante a terapêutica instituída. Os valores medianos de linfócitos T CD4+ eram superiores nos doentes atualmente em biterapia, quer ao diagnóstico (278/mm³ vs 115/mm³), quer na sua última avaliação (682/mm³ vs 522/mm³). Quanto à viremia ao diagnóstico apresentava mediana entre as 72.161 [256-1.750.000] cópias/mL nos doentes sob IP + INTR e as 995.607 [190.630-2.520.143] cópias/mL nos doentes com INI + INNTR. Ressalva-se, no entanto, a grande variabilidade no N dos grupos (5-34), exigindo prudência na valorização das diferenças. Em todos os grupos terapêuticos havia doentes com diagnóstico de SIDA.

Relativamente às razões de *switch* para estas terapêuticas (Gráfico I), em 36 (43,3%) casos foi por simplificação e/ou prevenção de toxicidade, em 21 por efeitos adversos/toxicidade, em 11 por maior robustez do novo esquema, e em 9 casos o motivo foi a falência terapêutica (7 com resistência documentada). De referir ainda um caso de interação medicamentosa (inibidores da bomba de protões com ATV, com *switch* de ATV/r + 3TC/AZT para DRV/r) e outro para facilitar

cedência mais prolongada de medicação (alteração de terapêutica tripla para LPV/r). Em 4 doentes não era evidente a razão para alteração da TARV, pois provenham de outros hospitais já sob o esquema em questão (2 com DRV/p associado a INTR, um associado a INNTR e outro a INI).

Quanto às alterações devido a simplificação e/ou prevenção de toxicidades, em 17 dos 36 casos houve apenas alteração do potenciador ritonavir para cobicistate, numa estratégia de redução do número de comprimidos (14 destes casos com DRV/r associado a INI (RAL ou DTG) e em 3 casos monoterapia com DRV/r). Acrescem 10 casos com alteração de terapêuticas triplas com 2 INTR – 7 casos de IP potenciado (6 ATV/r e 1 DRV/r), que ficaram associados apenas a 3TC, bem como 3 esquemas de DTG + ABC/3TC que passaram a DTG/3TC. Em 3 casos, a terapêutica tripla passou a monoterapia com DRV/p. Em 4 situações com esquema de DRV/r em associação com 2

INTR, houve ajuste para DRV/r e DRV/c associados a RAL ou ETR, semelhante ao que ocorreu num esquema com ABC/3TC + AZT. Por último, a registar uma alteração de DRV/r + ETR para DTG/RPV.

No que concerne aos 25,3% de modificações efetuadas por toxicidade dos antirretrovíricos, destacam-se a alteração da função renal em 7 doentes, queixas gastrointestinais em 5 (diarreia em 2, náuseas e vômitos noutro, e em 2 casos não explicitado), alterações ósseas (osteopenia/osteoporose) e dislipidemia, cada uma com 4 casos, e ainda 1 doente com bicitopenia (Gráfico IIa). Dos 7 doentes com toxicidade renal, 4 estavam sob TDF (1 associado a DTG), 1 com DTG, outro com o potenciador ritonavir e outro com o esquema ABC/3TC + NVP. Os esquemas preferidos para *switch* foram INI + INNTR (3 casos), DTG + 3TC (2 casos) e DRV/c + RAL ou DRV/c + 3TC (1 caso cada). As queixas gastrointestinais verificaram-se em 3 doentes sob IP

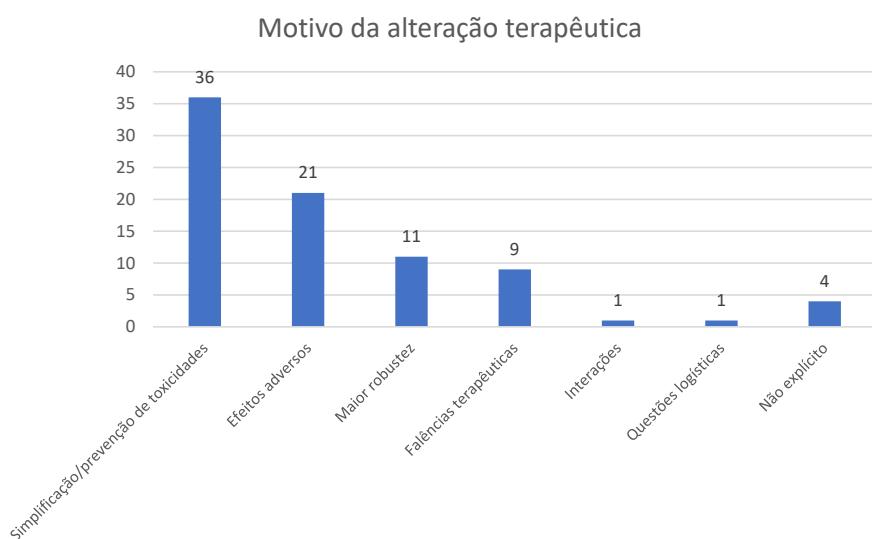
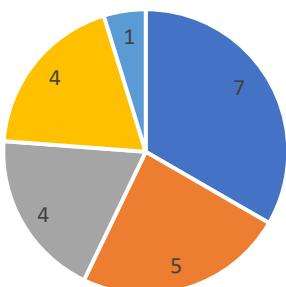
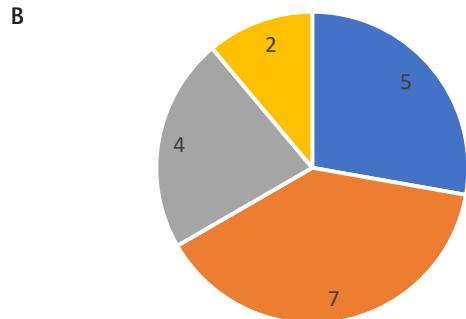


Gráfico I – Motivos da alteração terapêutica.

A



B



■ Renal ■ Gastrointestinal ■ Óssea ■ Metabólica ■ Hematológica ■ Resolução ■ Melhoria ■ Estabilização ■ Agravamento

Gráfico II – Toxicidades que condicionaram alteração terapêutica (a) e sua evolução posterior (b)

potenciados, 1 com esquema com abacavir (ABC) e outro sob tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) + RPV. Em 2 doentes a opção foi por DTG/3TC, num por DTG/RPV, noutro houve alteração do potenciador para esquema de DRV/c + 3TC e noutra alterou-se a terapêutica tripla para DRV/r + ETR. Todos os 4 doentes com toxicidade óssea estavam sob TDF (3 casos de associação de 2 INTR com INNTR e, noutro, associação com DRV/r), sendo 2 alteradas para DTG/3TC e 2 para DRV/r + RAL. No que diz respeito à dislipidemia, 3 doentes estavam sob DRV/r e outro com efavirenz (EFV + TDF/FTC), com substituição do potenciador nos primeiros 3 casos (ficando sob DRV/c + 3TC) e alteração do esquema para DRV/c + DTG, no outro. Por último, 1 doente sob DTG + ABC/3TC apresentou toxicidade hematológica, passando para biterapia com DTG/3TC.

Quanto à evolução do impacto do *switch* nos efeitos adversos/toxicidades, avaliada em 18 casos com tempo suficiente de seguimento após alteração, verificou-se resolução em 5 casos (4 de queixas gastrointestinais e 1 de alteração da função renal) e melhoria em 7 (3 de alterações da função renal, 2 de dislipidemia, 1 de alteração da densidade mineral óssea e 1 de queixas gastrointestinais). Houve ainda 4 estabilizações (toxicidade renal, hematológica, óssea e dislipidemia) e agravamento em 2 doentes com toxicidade renal (Gráfico IIb). Nas situações de persistência ou agravamento mantido da função renal, o esquema atual era DTG/3TC, sem toxicidade renal óbvia, atribuindo-se o agravamento a outro motivo que não a TARV.

Nos 11 casos de robustecimento do esquema terapêutico, houve ajuste de monoterapias com DRV/r para associações de DRV/p + 3TC em 10 casos (8 com o potenciador cobicistate); no outro (sob DRV/r + RPV), a RPV foi alterada para ETR.

Nos 9 doentes com *switch* por falência terapêutica, 1 deles, sob DRV/r e ao qual se associou 3TC, não apresentava quaisquer resistências. Noutro, sem teste de resistências efetuado, foi alterado o esquema de Efv + TDF/FTC para DRV/c + RAL. Dos outros 7 salienta-se que 85,7% (n=6) apresentavam resistências implicadas na falência à TARV instituída. Um doente, sob ATV/r + TDF/FTC, apresentava a mutação M184V, bem como outras que conferiam resistência aos INNTR, sendo a terapêutica alterada para DRV/c + RAL. Um doente sob LVP/r + ABC/TDF, com modificação para DRV/r + RAL, apresentava várias mutações de resistência, nomeadamente aos INTR (M184V e a K70R) e aos IP (F53L e a L90M). Outro doente, sob ABC/3TC + ATV/r, tinha a mutação M184I, a conferir resistência a alguns INTR, e a mutação I50L, a conferir resistência ao ATV, tendo-se alterado o esquema para DRV/c + DTG. Num doente sob NVP + ABC/3TC registaram-se 2 mutações a conferir resistência aos INTR (M184V e L74V) e outra conferindo resistência aos INNTR (K103N) – este doente ficou com esquema de DRV/r + RAL. Um doente sob DRV/r + TDF/FTC passou para DRV/r + ETR, após documentação da M184I. Acresce ainda 1 doente, com *switch* de Efv + TDF/FTC para DRV/r + ETR, em que se documentaram as

mutações M184I, K103N e, também, V108I e P225H (resistência de menor grau aos INNTR). Noutro doente, sob DRV/r + ETR, ajustou-se para DRV/r + RAL, apesar de não haver qualquer mutação a conferir resistência aos INNTR ou aos IP (embora com mutações de resistência para outras classes). Um dado importante a realçar é que apenas 1 destes doentes estava sob monoterapia, outro sob biterapia, e os restantes 7 sob terapêutica tripla.

Praticamente todos os doentes (n=79, 95,2%) tinham viremia VIH indetectável na última medição, com apenas 2,4% (2) entre as biterapias com viremia acima de 1000 cópias/mL, sob esquemas de RAL + ETR e DRV/c + DTG. Os outros 2 eram casos de *blips* posteriormente confirmados. A mediana de linfócitos T CD4+ foi de 625 [101-1369]/mm³, com 661,5 [101-1369]/mm³ nas biterapias e de 522 [300-838]/mm³ nas monoterapias. A variação mediana de linfócitos T CD4+ foi de +30,5 [-429,+457]/mm³ no último ano, nos 68 doentes em que foi possível esta avaliação (+30 [-429, +457]/mm³ nas biterapias e +35 [-413, +222]/mm³ nas monoterapias). No total, houve aumento mediano de +93 [4-457]/mm³, em 43 casos, e uma diminuição mediana de -59 [-429,-9]/mm³, em 25 casos, 23 destes sob biterapia.

/ Discussão

Os doentes sob mono ou biterapia avaliados correspondiam a 11,5% do total dos doentes em seguimento, esquemas sempre iniciados em regime de *switch*. Destacamos que todos tinham diagnóstico de infecção por VIH há pelo menos 2 anos, com mediana de tempo de diagnóstico de cerca de 14 anos. Este tempo de seguimento permitiu selecionar os doentes mais cumpridores, minimizando o risco de má adesão e, logo, de falência terapêutica. Igualmente tratava-se de doentes suprimidos a longo prazo, correspondendo ao perfil ideal dos candidatos a estes esquemas.¹⁰ Por outro lado, o longo tempo de seguimento decorrente da eficácia da TARV e consequente aumento da esperança média de vida acarreta dificuldades crescentes na gestão terapêutica (pelas comorbilidades, polifarmácia e eventuais interações medicamentosas).¹¹ Neste contexto, as estratégias de simplificação, e particularmente a biterapia, podem ajudar a atenuar essas dificuldades.

Constatou-se um diagnóstico tardio em cerca de metade dos doentes, contrariamente ao desejável. No entanto, tal não é contra-indicação para terapêuticas de simplificação com biterapia,¹² comprovando-se nesta amostra os bons resultados da implementação desta estratégia. Quanto às comorbilidades evidenciadas, merecem destaque a alteração da função renal (66,2% dos casos) e a dislipidemia (60,2% dos casos), quer pela sua prevalência, quer pelas implicações na escolha da TARV, nomeadamente no uso de TDF na presença de alterações da função renal e/ou de alterações da densidade mineral óssea,¹³⁻¹⁵ ou eventualmente de ABC ou IP na presença de doença cardíaca isquémica e dislipidemia.¹²

O facto de estes doentes estarem sob mono/biterapia e sob TARV atual há 54 [1-142] e 22 [1-71] meses de mediana, respetivamente (Quadro II), bem como 94,0% apresentarem viremia VIH indetectável e mediana de linfócitos T CD4+ de 625 [101-1369]/mm³, com variação de +30,5 [-429,+457]/mm³ no último ano, dá-nos alguma segurança quanto à tolerância e eficácia destes esquemas.

Quanto aos regimes de mono/biterapia usados no nosso centro, 8 doentes encontravam-se sob monoterapia, nomeadamente IP potenciado (em 7 deles DRV). Dos estudos previamente efetuados sobre a eficácia da monoterapia vs. terapêutica tripla, verificaram-se menores taxas de supressão virológica na primeira.¹⁶⁻¹⁸

Relativamente ao surgimento de resistências nos doentes em falência sob monoterapia, existem dados discordantes: trabalhos relatando a sua ausência no uso de IP potenciados,^{16,17} por contraponto com autores que descrevem resistências aos INI, nomeadamente com o uso de DTG.¹⁹ Com efeito, houve 11 doentes com alteração de monoterapia para terapêutica dupla (todos sob DRV/r + 3TC), em 10 dos casos por maior robustez e apenas num doente por falência. Porém, todos os 8 doentes sob monoterapia se mantiveram virologicamente suprimidos. Assim, verificou-se alguma relutância, nos doentes suprimidos e com excelente tolerância, em alterar estes esquemas terapêuticos.

Quanto à terapêutica dupla, havia 34 doentes com IP + INTR (33 com 3TC e 1 com TDF). A este propósito, destaca-se a não inferioridade da terapêutica dupla em termos de eficácia, em 4 estudos que compararam esquemas de 2 INTR + 1 IP potenciado vs. terapêutica com 1 INTR (concretamente 3TC) + 1 IP potenciado (LPV/r,¹⁶ ATV/r^{20,21} ou DRV/r²²). Em 2 dos estudos verificou-se mesmo o não surgimento de mutações de resistência.^{20,22} Por outro lado, outro estudo demonstrou que o *switch* para terapêutica dupla com ATV/r + 3TC a partir de terapêutica tripla incluindo TDF levou a uma melhoria da função renal, ainda que à custa de um agravamento do perfil lipídico e de hiperbilirrubinémia.²³

Há várias evidências da não inferioridade da terapêutica dupla com DTG + 3TC vs. terapêutica tripla, tanto em doentes suprimidos,²⁴ como em naïfs.²⁵ Aliás, é já um dos esquemas recomendados nas linhas orientadoras da EACS de 2019 para doentes naïfs.⁸ De forma concordante, verificámos que os 11 doentes sob esta terapêutica estavam suprimidos e com boa tolerância.

Os 45,8% (38) de doentes sob regimes poupadões de análogos nucleosídios, à altura do estudo, representavam um aumento relativamente aos 28 doentes nesses regimes previamente à alteração para a terapêutica atual. Oito desses doentes com regimes poupadões de INTR estavam sob monoterapia, e os restantes 30 sob biterapia. Nestes últimos destacavam-se 18 sob esquema de IP + INI, todos com DRV/p e, na maioria dos casos (n=14, 78%), associado a RAL. Calza et al.²⁶ fizeram um estudo prospetivo observacional em 82 doentes, com *switch* de 2 INTR + IP/r para RAL + DRV/r, motivado por toxicidade/efeitos adversos

(renais, ósseos, gastrointestinais e dislipidemia) e presença de resistência aos análogos nucleotídeos. Às 48 semanas verificou-se que 92,7% dos doentes se mantinham suprimidos, com boa tolerância e melhoria das toxicidades renal/óssea e dislipidemia.

No nosso centro havia ainda 7 doentes com esquemas de IP potenciado associados a INNTR, todos sob DRV/r + ETR. Há descritos 21 casos de doentes experimentados (média de 9 TARV prévias), suprimidos, que iniciaram este esquema por necessidade de regimes poupadões de INTR, toxicidade ou simplificação, com a quase totalidade (20) a manter a supressão virológica, sem deterioração imunológica significativa.²⁷

Por último, de referir 5 doentes sob terapêutica com INI e INNTR, 1 sob RAL + ETR e os restantes com DTG + RPV. Revuelta-Herrero et al.,²⁸ num estudo observacional prospetivo com 35 doentes experimentados para avaliar a eficácia, segurança e custos associados à simplificação para este último regime, demonstraram, à semana 48, supressão virológica em 91,4% dos doentes (tal como na *baseline*). Houve apenas 2 descontinuações (por intolerância e por interação medicamentosa). Apesar da ausência de melhorias no perfil renal, lipídico ou hepático, a adesão à TARV aumentou de 65,6% para 93,8%.

A principal razão de *switch* verificada nos nossos doentes foi a simplificação e/ou prevenção de toxicidades em praticamente metade dos casos, seguida da alteração por efeitos adversos/toxicidades, em 25,3%, o que corrobora o verificado no estudo SWITCHART.²⁹ De igual modo, já fora previamente demonstrado que a redução no número de comprimidos e/ou do número de tomas diárias leva a melhoria da adesão, sendo relevante para o sucesso do tratamento.⁵

Entre os efeitos adversos motivadores da alteração (Gráfico IIa), destacam-se as alterações da função renal em 7 casos. Todos estes doentes estavam com esquemas potencialmente causadores de toxicidade renal¹², como sejam 4 sob TDF (1 deles em associação a DTG), outro com esquema que incluía DTG e outro incluindo ritonavir. De referir ainda 1 doente sob NVP + ABC/3TC com alteração da função renal (embora a associação ABC/3TC não seja tida como nefrotóxica, é desaconselhado o seu uso em doentes com *clearance* de creatinina <50 mL/min).³⁰ Em todos os doentes com efeitos gastrointestinais parecia haver relação com os esquemas terapêuticos, na medida em que 3 estavam com IP potenciado e outro sob ABC, com toxicidade gastrointestinal descrita, e ainda outro sob RPV + TAF/FTC, sendo a diarreia um efeito adverso menos comum da RPV. Mais uma vez, o TDF condicionou alteração terapêutica nos 4 doentes com toxicidade óssea, com comprovada relação estabelecida.¹² Nos 4 doentes com aparecimento ou agravamento da dislipidemia, 3 estavam com IP potenciados (DRV/r) e outro sob EFV, ambos com associação descrita a alterações lipídicas.¹² Por último, o doente que apresentou bicitopenia estava sob DTG + ABC/3TC, estando a linfopenia descrita como possível efeito adverso para a associação ABC/3TC.³⁰

Em dois terços dos 18 casos com alteração terapêutica condicionada pelos efeitos adversos, houve resolução e/ou melhoria, o que parece demonstrar uma associação causa-efeito. Isto ocorreu nos 5 doentes com queixas gastrointestinais, em 4 dos que apresentavam alterações da função renal, em metade (n=2) daqueles em que surgiu/houve agravamento da dislipidemia e num caso com alterações da densidade mineral óssea.

No entanto, parece-nos importante realçar os 6 casos com mediana de diagnóstico de infecção por VIH de 11,7 [8-17] anos em que o *switch* não levou a melhoria, embora em 4 deles se tenha verificado estabilização. Os 3 doentes com alterações renais eram todos hipertensos e dislipidémicos, tendo o mais velho 67 anos. Este doente, contrariamente aos outros 2, que mantiveram agravamento, apresentou estabilização da função renal. O doente com alterações hematológicas, estabilizadas 6 meses após *switch*, era um homem de 76 anos, tendo sido diagnosticado com infecção por VIH 14 anos antes, em estádio de SIDA. A mulher de 67 anos com alterações da densidade mineral óssea, com estabilização após *switch*, tinha diagnóstico de infecção por VIH há 11 anos, na altura com contagem de linfócitos T CD4+ de 10/mm³. Quanto à doente com agravamento da hipercolesterolemia, estabilizada após alteração terapêutica, tinha sido diagnosticada com infecção por VIH há também 11 anos e estava sob estatina. Assim, verifica-se que nestes 6 doentes as toxicidades eram de causa multifatorial e não apenas secundárias à TARV instituída, provável razão da ausência de melhoria após *switch*.

Em 9 doentes houve necessidade de alteração da terapêutica devido a falência, 7 com documentação de resistências (apenas 1 estava sob monoterapia, não tendo apresentado surgimento de resistências). Esta é a situação em que a alteração do regime terapêutico se torna mais desafiante, sobretudo se documentadas resistências, pela menor panóplia de opções eficazes.³¹

Quanto ao tempo sob TARV, destacamos medianas de tempo total tão disparas como 86 [70-196] meses nos doentes sob IP + INNTR e 198 [121-246] meses naqueles sob IP potenciado, o que poderá ter relação com a duração conhecida da infecção por VIH, com mediana superior (17 anos) no grupo das monoterapias. Por sua vez, o tempo sob mono/biterapias e sob a terapêutica atual foi também superior nas monoterapias (67,5 vs. 50 meses e 45,5 vs. 21 meses, respetivamente). Mais interessante é comparar a variação mediana de linfócitos T CD4+ no último ano consoante os diferentes regimes. Verificaram-se variações positivas em todos os grupos (+20 até +101/mm³), a mais elevada registada nos doentes sob IP + INNTR, sem aparente diferença entre biterapias (+30/mm³) e monoterapias (+35/mm³).

Quanto aos motivos de alteração, a simplificação predominou (superior nas monoterapias, 75% vs. 40%), seguindo-se a toxicidade, em 28%, nas biterapias. Verificou-se predominância da alteração por toxicidade para esquemas de INI + INNTR (80%) e INI + INTR (72,7%). Nos restantes grupos, houve maior dispersão quanto ao motivo de alteração, destacando-se a simplificação (50%) e a robustez (29,4%) no grupo de IP + INTR, esta última explicada pela alteração de DRV/p para a associação DRV/p + 3TC. Embora sem destaque dentro do grupo, dois terços do total das alterações por falência, correspondendo a 6 casos, encontram-se naqueles atualmente sob IP + INI, o que se pode explicar por serem esquemas terapêuticos com fármacos mais recentes (logo menor tempo de uso), com elevada barreira genética em geral, destacando-se alguns IP e o DTG, levando a menos ocorrência de resistências e,³²⁻³⁴ como tal, biterapias de escolha para doentes experimentados com falência aos esquemas prévios, sobretudo na presença de mutações de resistência.

/ Referências

1. Negredo E, Back D, Blanco JR, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, et al. Aging in HIV-infected subjects: A new scenario and a new view. *BioMed Research Int.* 2017;2017:1-9.
2. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, Banisadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One.* 2018;13:1-11.
3. National VIH Curriculum [Internet]. Switching or Simplifying Antiretroviral Therapy Overview. [cited 2020 Oct 16]. Available from: <https://www.hiv.uw.edu/custom/antiretroviral-therapy/switching-antiretroviral-therapy>.
4. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *JAIDS Journal of Acq Imm Def Syn.* 2016;73:39-46.
5. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Inf Dis.* 2014;58:1297-307.
6. Guaraldi G, Falutz J, Mussi C, Silva A, editors. Managing the older adult patient with HIV. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
7. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, Socio GD, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPP0 cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2879-2866.
8. European AIDS Clinical Society. Guidelines 10.0 [e-book]. EACS Society; 2020 [cited 2020 Oct 16]. Available from: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter, Suppl.* 2013;3:1-150.
10. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, Mendoza C, Arias A, Barreiro P, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection, *Exp Op on Drug Safety.* 2017;16(8):923-932.
11. Guaraldi G, Palella FJ Jr. Clinical implications of aging with HIV infection: perspectives and the future medical care agenda. *AIDS.* 2017;31:S129-35.
12. European AIDS Clinical Society. Guidelines 10.1 [e-book]. EACS Society; 2020 [cited 2020 Oct 16]. Available from: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf.

13. Quesada P, Esteban L, García J, Sánchez, R, García T, Alonso-Vega G, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):865-72.
14. Woodward C, Hall A, Williams I, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Medicine*. 2009;10:482-487.
15. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: understanding at the end. *AIDS Reviews*. 2016;18(2):59-68.
16. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolás J, Martínez Rebollar M, 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;15(7):785-92.
17. Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, noninferiority trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e417-26.
18. Girard P, Antinori A, Arribas J, Ripamonti D, Bicer C, Netzele-Sveine B, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. *HIV Med*. 2017;18(1):5-12.
19. Hocqueloux L, Raffi F, Prazuck T, Bernard L, Sunder S, Esnault JL, et al. Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/abacavir/ lamivudine for virologically suppressed people living with chronic human immunodeficiency virus infection: the randomized noninferiority monotherapy of TiviCAY Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1498-1505.
20. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother*. 2016;72(1):246-53.
21. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ ritonavir+lamivudine versus maintenance of atazanavir/ ritonavir+ two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(4):1163-71.
22. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Perez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, 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.
23. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, Quiros Roldan E, Latini A, d'Ettorre G, et al. Atazanavir/ ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1955-1964.
24. Taiwo B, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ, 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.
25. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-155.
26. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, et al. Dual raltegravir- darunavir/ritonavir combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy including a ritonavir- boosted protease inhibitor plus two nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *HIV Clinical Trials*. 2016;17(1):38-47.
27. Tyrer M, Swaden L, Marshall N, Johnson M. Switching to dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine: a simplification strategy. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:51.
28. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-De-Vega E, Rodríguez-González CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Effectiveness, safety, and costs of a treatment switch to dolutegravir plus rilpivirine dual therapy in treatment-experienced HIV patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2017;52(1):11-8.
29. Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, Díaz-Menéndez M, Viciana P, Torrella-Domingo A, et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19819.
30. Kivexa, INN-abacavir-lamivudine [resumo das características do medicamento]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kivexa-epar-product-information_pt.pdf.
31. Pandit NS, Chastain DB, Pallotta AM, Badowski ME, Huesgen EC, Michienzi SM. Simplifying ARV therapy in the setting of resistance. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(10):38.
32. Blanco JL, Whitlock G, Milinkovic A, Moyle G. Expert Opin. Pharmacother. 2015;16(9):1313-1324.
33. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e52562.
34. Wensing AM, van Maarseveen N, Nijhuis M. Fifteen years of HIV protease inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Research*. 2010;85:59-74.