

REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS DE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL TRIALS FOR THE DEVELOPMENT OF NEW MEDICINES AGAINST HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Eduarda Magalhães Benarrosh¹, Emanuely Noleto Martins², Andrew Shesman Santiago Campos, Andrew Shesman Santiago Campos³, Daniele Lopes Silva⁴, Alessandra Fernandes Machado de Oliveira⁵, Matheus Araújo Paiva⁶, Deusilene Souza Vieira⁷

¹Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Aparício Carvalho. <http://lattes.cnpq.br/6230369605736938>. E-mail: eduardambenarrosh@gmail.com; ²Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Aparício Carvalho. <http://lattes.cnpq.br/7474865930345764>. E-mail: manu_noleto@hotmail.com; ³Graduado em Biomedicina e Graduando em Farmácia, Centro Universitário Aparício Carvalho. <http://lattes.cnpq.br/3465990886262859>. E-mail: andrewshesman@gmail.com; ⁴Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Aparício Carvalho. <http://lattes.cnpq.br/8999088469144313>. E-mail: danielelopes1987@gmail.com; ⁵Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Aparício Carvalho. <http://lattes.cnpq.br/7162345777939435>. E-mail: ale_pvh2010@hotmail.com; ⁶ Graduação em Biomedicina e Graduando em Farmácia, Centro Universitário Aparício Carvalho. <http://lattes.cnpq.br/2936957749618587>. E-mail: araujomaatheus1@hotmail.com; ⁷Doutora em Biologia Experimental, Centro Universitário Aparício Carvalho e Fundação Oswaldo Cruz Rondônia. <http://lattes.cnpq.br/9563593830946503>. E-mail: prof.deusilene.vieira@fimca.com.br

DOI: <https://doi.org/10.37157/fimca.v7i3.210>

RESUMO

Os ensaios clínicos são ferramentas de grande importância na geração de informações científicas sobre a eficácia e segurança de intervenções terapêuticas, e conhecer não só os medicamentos como também os potenciais tratamentos. Propõe-se com esta revisão bibliográfica reunir informações sobre ensaios clínicos disponíveis que tratam de prevenção e tratamento do HIV. Foram buscados artigos nas bases de dados Pubmed, BVS e SCIELO utilizando as palavras-chave propostas, resultando na inclusão de 12 trabalhos elegíveis para compor o estudo em questão. Os ensaios clínicos incluídos sobre medicamentos para tratamento dessa patologia buscam tratar o paciente soropositivo para HIV ou ser uma estratégia de profilaxia a pacientes expostos, apresentando diferenças quanto a população de estudo, cursos da infecção, fármacos testados e características dos ensaios clínicos entre cada estudo disponível. Devido a particularidade dos pacientes voluntários, cada estudo possui um tratamento específico a ser avaliado, diferindo entre si por características como a idade dos pacientes, sexualidade do indivíduo, raça, quadro clínico apresentado, princípio-ativo testado, forma farmacêutica utilizada, esquema terapêutico adotado, via de administração, bem o estágio de andamento do ensaio clínico. Pretende-se com esta revisão bibliográfica contribuir com a geração de uma nova fonte de informação para os profissionais da saúde e população em geral, a partir da compilação de artigos científicos de alta relevância no que se refere a novos tratamentos para tratamento e profilaxia do HIV. Cada evidência deverá ser analisada com cautela no momento da determinação de novas condutas médicas para o manejo de pacientes soropositivos, respeitando sempre o quadro clínico e as características individuais.

Palavras-chave: Ensaios Clínicos, medicamentos, HIV, tratamento.

ABSTRACT

Clinical trials are tools of great importance in generating scientific information about the efficacy and safety of therapeutic interventions, and to know not only the drugs but also the potential treatments. With this bibliographic review, it is proposed to gather information on available clinical trials that deal with HIV prevention and treatment. Articles were searched in the Pubmed, BVS and SCIELO databases using the proposed keywords, resulting in the inclusion of 12 papers eligible to compose the study in question. The clinical trials included on drugs for the treatment of this pathology seek to treat HIV-positive patients or to be a prophylaxis strategy for exposed patients, with differences regarding the study population, infection courses, drugs tested and characteristics of clinical trials between each study available. Due to the particularity of the volunteer patients, each study has a specific treatment to be evaluated, differing from each other by characteristics such as the age of the patients, sexuality of the individual, race, clinical condition presented, active principle tested, pharmaceutical form used, therapeutic scheme adopted, route of administration, well the stage of progress of the clinical trial. The aim of this bibliographic review is to contribute to the generation of a new source of information for health professionals and the general population, based on the compilation of scientific articles of high relevance regarding new treatments for HIV treatment and prophylaxis. Each evidence should be analyzed with caution when determining new medical procedures for the management of HIV-positive patients, always respecting the clinical condition and individual characteristics.

Key words: Clinical Trials. Medicines. HIV. Treatment.

INTRODUÇÃO

O estudo do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) iniciou com as análises epidemiológicas feitas pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) e por pesquisadores do Instituto Pasteur na década de 80, onde foi observado similaridades no quadro clínico de alguns pacientes, como surgimento de infecções oportunistas e linfocitopenias (SANTOS; ROMANOS; WIGGS, 2015). Com o avanço na análise viral, foi concretizada a classificação do micro-organismo, sendo este pertencente à família Retroviridae, gênero Lentivirus, divididas em duas formas antigênicas, o HIV-1 e HIV-2, sendo o tipo 1 mais virulento (SANTOS; ROMANOS; WIGGS, 2015).

A terapia contra HIV ocasiona grande supressão da carga viral no paciente, observadas após tratamento à níveis tão baixos considerados indetectáveis (RUSSO et al., 2019). O tratamento se inicia com associações de dois inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) lamivudina, que agem impedindo a replicação viral; inibidores da transcriptase reversa

análogo de nucleotídeos (ITRNt) tenofovir, juntamente com inibidores de integrase (INI) dolutegravir, atuante sobre a enzima que participa da integração de material genético entre vírus e hospedeiro, ou inibidores da protease (IP), evitando que novas partículas virais sejam sintetizadas (ZANCANARO et al., 2017). As formulações contêm dose diária de 300/300 e 50 mg cada medicamento respectivamente, em pacientes que não possuam coinfeções preexistentes (BRASIL, 2018).

Os ensaios clínicos contribuem para a definição de futuros protocolos, pois os resultados obtidos assumem um papel crucial na geração de informações científicas sobre a eficácia e segurança de intervenções terapêuticas. Nesses estudos, busca-se avaliar a eficácia e segurança de determinada terapia, seja com a utilização de medicamentos ou de condutas não farmacológicas, onde os indivíduos participantes são distribuídos aleatoriamente em grupos experimentais, os que são expostos às intervenções, e grupo controle, submetidos à terapia convencional ou placebo (BORGES, 2013). Os resultados

gerados são avaliados comparando o estado da doença, recuperação do paciente, mortalidade, sobrevida e outros (BORGES, 2013).

Os vários ensaios clínicos disponíveis sobre medicamentos para tratamento dessa patologia buscam tratar o paciente soropositivo para HIV ou ser utilizado apenas como uma estratégia de profilaxia a pacientes expostos, apresentando diferenças quanto a população de estudo, cursos da infecção, fármacos testados e características dos ensaios clínicos entre cada estudo disponível (BAETEN et al., 2012; KOSAL et al., 2020; SWINDELLS et al., 2020). Devido a particularidade dos pacientes voluntários, cada estudo possui um tratamento específico a ser avaliado, diferindo entre si por características como a idade dos pacientes, sexualidade do indivíduo, raça, quadro clínico apresentado, princípio-ativo testado, forma farmacêutica utilizada, esquema terapêutico adotado, via de administração, bem o estágio de andamento do ensaio clínico.

No Brasil, assim como em outros países, a discussão sobre adesão ao tratamento tem sido cada vez mais abordada devido a sua complexidade e importância, visto que envolve múltiplos fatores associados ao paciente, como aspectos psicológicos, sociais, culturais, físicos e comportamentais, bem como representa uma grande ameaça ao sucesso terapêutico pois envolve questões como aceitação da doença (OLIVEIRA et al., 2020; LACERDA et al., 2019).

Associado ao tratamento está o diagnóstico dessa patologia que passa por um processo de aprimoramento visando desenvolver formas de detecção sensíveis e específicas para esse agente etiológico, na busca de diagnosticar precocemente o HIV para introduzir a terapia com os medicamentos que fazem o controle da carga viral no organismo (MONTEIRO et al., 2019). Para tal, em 2014 a UNAIDS propôs a meta 90-90-90 de testagem de 90% da população, tratar os pacientes positivados para suprimir o vírus e romper, assim, a cadeia de transmissão viral. O Brasil foi um dos países que assumiu o compromisso de atingir essa meta. Dessa forma, conhecer não só os medicamentos como também os potenciais tratamentos estudados em ensaios clínicos se torna de grande importância para a comunidade.

Diante disso, busca-se através desta revisão bibliográfica reunir informações sobre ensaios clínicos disponíveis que tratam de prevenção e tratamento do HIV a fim de compreender e informar à comunidade acadêmica e profissionais de saúde sobre o cenário da busca por fármacos que previnam a infecção ou atuem sobre o vírus da imunodeficiência humana.

METODOLOGIA

Utilizou-se as bases de dados Pubmed, BVS e SCIELO para a busca dos artigos devido a maior abrangência de estudos completos reconhecidos mundialmente, sendo estes classificados como ensaios clínicos e publicados nos últimos 8 anos. Foi combinado o uso das palavras-chaves “antivirais”, “hiv” and “treatment” em inglês e em português “antivirais”, “hiv” e “tratamento” para direcionar a busca.

Os estudos encontrados foram analisados pelo título e resumo, e se estivessem em acordo com a proposta do trabalho seriam avaliados na íntegra a fim de confirmar sua utilização. Estudos duplicados foram excluídos. As referências desses artigos também foram avaliadas para verificar sua possível inclusão no trabalho.

Foram extraídos dos artigos selecionados o ano de publicação, título do artigo, características metodológicas, população submetida ao ensaio clínico, medicamento utilizado, desfecho

primário e principal resultado da pesquisa. Todos os artigos foram avaliados de forma qualitativa. Não foi empregado nenhum software para realizar análise.

A partir desse método, foram incluídos trabalhos de ensaios clínicos disponíveis sobre o tratamento e terapia de prevenção ao HIV publicados nos últimos 8 anos (2012-2020), seja ele realizado em qualquer população, sendo excluídos estudos que não traziam como foco o estudo de um novo medicamento ou nova associação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases eletrônicas PUBMED, BVS e SCIELO utilizando as palavras-chave propostas resultou em 32 artigos encontrados, de modo que apenas 12 trabalhos foram elegíveis para compor o estudo em questão. Muitos trabalhos encontrados não abordavam especificamente, sobre o estudo de novos medicamentos, novas formas farmacêuticas, novas doses e/ou novas associações de antirretrovirais, e sim buscavam estudar sobre a fisiopatologia do HIV. Existiam também trabalhos que não se apresentavam como ensaios clínicos, além de ensaios clínicos de medicamentos para tratamento de sintomas do HIV. Portanto, devido a não adequação à proposta do artigo, esses estudos foram descartados.

Baeten e cols. (2012) avaliaram o efeito profilático de tenofovir e a associação de emtricitabina/tenofovir em heterossexuais que possuíam um parceiro soropositivo para HIV. Dos 4.758 casais na qual o parceiro necessitava de prevenção, após o tratamento com os fármacos surgiram 82 infecções no grupo tratado com tenofovir, 17 soropositivos que fizeram tratamento com emtricitabina/tenofovir e 52 que foram tratados com o placebo, demonstrando uma redução da incidência de HIV-1 consideravelmente a em homens e mulheres. Ambos os medicamentos testados tiveram a taxa de gravidade e eventos médicos semelhantes no desenvolver do estudo, como a ocorrência de efeitos gastrointestinais e fadiga, sendo importante a monitorização do paciente para evitar o agravamento desses eventos

Um estudo realizado em gestantes portadoras do HIV avaliou o desafio da prevenção da transmissão materno-infantil desse vírus. O protocolo utilizado mostrou que as chances do bebê se infectar passam de 25% para 8% quando a mãe faz uso da zidovudina na gestação e parto, e o bebê faz uso em suas primeiras semanas de vida. Além do uso de antirretrovirais pela gestante e pelo bebê, a testagem para HIV no pré-natal, cesariana e contra-indicação do aleitamento materno, em conjunto, são medidas que reduzem ainda mais o risco de infecção do bebê, que passa a se situar entre 0 e 2% (FOWLER et al., 2016). Existem relatos do tratamento com a zidovudina em pacientes não gestantes, mais especificamente em Camarões onde esse fármaco faz parte da segunda linha na terapia para HIV. Rougemont e cols. (2015) avaliaram a segurança e eficácia da zidovudina em doses reduzidas em adultos, visto que a dose convencional pode apresentar riscos elevados de anemia. Foi evidenciado que os pacientes, em sua maioria mulheres, obtiveram queda nos níveis plasmáticos de RNA viral, sem diferença significativa entre a dose padrão de 600 mg e a dose reduzida de 400 mg e a incidência de reações adversas como a anemia, porém com risco de anemia grave mais frequente quando utilizada a dose mais alta.

Barton e cols. (2016) realizaram dois ensaios clínicos, o primeiro com o vorinostat que incluiu 20 participantes, dos quais 15 receberam o vorinostat oral na concentração de 400 mg uma vez

ao dia durante 14 dias, na qual se observou um crescimento significativo de RNA do vírus, e permaneceu elevado até 70 dias após a última dose. O segundo ensaio, com panobinostat, continha 15 participantes que receberam 20 mg por via oral, três vezes por semana, a cada duas semanas, durante 8 semanas. O panobinostat conseguiu induzir um aumento significativo de RNA HVI-1 e aumento de sua concentração plasmática foram detectados. O estudo do panobinostat permitiu observar 2.843 sequências, 309 defeituosas e 2.534 intactas dos 15 participantes, enquanto o estudo da varinostat apresentou 1.654 sequências dentre essas apresentou 249 defeituosas e 1.405 intactas.

Alguns trabalhos têm como objetivo abranger a adoção de novas ideias de tratamento antirretroviral combinado, através de pesquisas em atuais medicamentos e estratégias de inovação terapêutica contra o HIV. A metodologia empregada nesta revisão foram estudos clínicos de triagem randomizada com utilização antirretrovirais, sendo selecionados, fármacos pela eficiência terapêutica e ação tóxica, direcionando seu desfecho ao tratamento combinado de dolutegravir e rilpivirina, medicamentos já existentes no mercado. Segundo os autores, a combinação terapêutica desses dois fármacos tem maior eficácia e menor interação medicamentosa além de incluir estudos randomizado do tipo Sword, demonstrando alta supressão viral e raros casos de falência terapêutica referente a toxicidade (CASADO et al., 2018). Desse modo, a combinação de dolutegravir e rilpivirina é recomendada como uma estratégia terapêutica alternativa primária ou opcional no tratamento de HIV devido sua segurança terapêutica, pela diminuição de efeitos colaterais no metabolismo lipídico e interações medicamentosas comparado aos desafios apresentados pelas terapias atuais.

Um estudo recente realizado por Llibre e cols. (2018) sobre a eficácia, segurança e tolerância da terapia dupla com dolutegravir e rilpivirina, utilizando randomização de grupos paralelos com foco apenas na fase 3 de ensaios clínicos e participação de pacientes em 12 países. A designação dos grupos é seguindo a declaração de Helsinki que adotou protocolos de estudos Sword-1 e 2. O grupo Sword-1 abrangeu 516 pacientes aleatoriamente selecionados com uso da dupla terapia de dolutegravir e rilpivirina entre abril a outubro de 2015, e o grupo Sword-2, na mesma metodologia, com 512 pacientes com uso de terapia tripla combinada e ocorreu entre abril até setembro de 2015. Os resultados na análise dos grupos resultam que Sword-1 obteve-se melhor eficácia na ação de supressão da carga viral e em pacientes menores de 50 anos além da ocorrência menor de mutação viral em resposta ao referido tratamento, já o grupo Sword-2 obteve melhores resultados na inibição da protease e transcrição reversa do vírus. Entretanto, o grupo 1 teve mais reações adversas, desde leves complicações psiquiátricas e gastrointestinais em contrapartida que no grupo 2 foi relatado menos efeitos adversos.

Neste mesmo ano, LaFleur e cols. (2018) realizou análises de efeitos nefrotóxicos e concomitantes do antirretroviral tenofovir e/ou uso combinado com outros medicamentos similares em pacientes portadores do vírus HIV tipo 1. A metodologia das análises se baseia em provas de função renal, tendo os pacientes selecionados por levantamento bibliográfico que estejam sendo tratados com terapia tripla de tenofovir, efavirenz ou lamivudina com emtricitabina, considerada estratégia terapêutica mais recomendada pela Organização Mundial da Saúde desde o final de 2015. Os grupos de estudos foram comparados com formas de terapia utilizado desde com efavirenz, rilpivirina e atazanavir, comparado com uso de antirretrovirais fora da terapia tripla,

tendo como desfecho final o aumento de eventos adversos como injúria renal a longo prazo com uso de tenofovir e emtricitabina do que terapia antirretroviral tripla, que demonstrou um baixo número de pacientes que desenvolveram alguma grave complicação renal que corrobora a orientação inicial da OMS no tratamento do HIV-1.

Enquanto Strehlau e cols. (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo avaliar a substituição do abacavir pela estavudina em crianças infectadas pelo HIV que não apresente Lipodistrofia em maiores de 36 meses de idade. As crianças que fizeram o uso do abacavir apresentaram uma porcentagem menor de lipodistrofia enquanto as que fizeram o uso da estavudina apresentaram uma porcentagem maior na detecção da lipodistrofia. Para o tratamento do HIV em crianças o estudo mostrou a segurança do uso do abacavir, pois o medicamento apresenta boa taxa na supressão viral dos pacientes, não possui efeitos adversos que possam alterar o metabolismo, prejudicando ainda mais o quadro clínico dos pacientes, o medicamento apresentou apenas 4,7% de lipodistrofia enquanto a estavudina apresentou 16%.

No ano de 2019, Wohl e cols. combinaram aleatoriamente 613 pacientes para tratamento prevenção da infecção por HIV-1 com bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida ou dolutegravir/abacavir/lamivudina, na qual verificou-se que não houve inferioridade entre os tratamentos dos dois grupos, com a porcentagem de eficácia de 90% para o primeiro grupo e 88% para o segundo grupo. Os efeitos adversos relatados pelos participantes do grupo bictegravir foram náuseas e pelo grupo dolutegravir, diarreia e dor de cabeça, sendo que 12% dos participantes de dolutegravir tiveram eventos adversos sérios.

O pró fármaco fostemsavir, que atua no complexo trímico da glicoproteína GP 120, mostrou-se promissor no tratamento de pessoas com HIV-1 multiresistente (KOSAL et al., 2020). Observou-se que dos 371 pacientes do estudo, ocorreu uma supressão da carga viral em 54% dos pacientes em tratamento na corte randomizada, e 38% naqueles cuja corte não era randomizada, exibindo uma resposta virológica na semana 48 com números inferiores a 40 cópias de RNA viral por mililitro no organismo.

Outro estudo semelhante, em pacientes com HIV-1 resistentes, evidenciou ação antiviral do inibidor de fusão enfuvirtida após avaliação de 501 indivíduos, onde 491 destes pacientes tratados com enfuvirtida obtiveram falha virológica na semana 24 do estudo, contabilizando uma diminuição total de RNA no plasma de 1,696 log 10 cópias por mililitro, mostrando um nível de resposta virológica maior que os pacientes do grupo controle com 0,764 log 10 cópias, bem como associando a um aumento considerável do número de células T CD4+ no organismo (LALEZARI et al., 2020).

Swindells et al. (2020) avaliaram um novo regime terapêutico na forma farmacêutica de solução estéril injetável sobre a manutenção da supressão de carga viral. Pacientes infectados pelo HIV-1 com 18 anos ou mais foram tratados com cabotegravir e rilpivirina em sistema de liberação prolongada, com doses mais altas injetadas no glúteo a cada 4 semanas até a semana 52°. No final do ensaio, o tratamento injetável de liberação prolongada não foi inferior à terapia oral, apresentando reações locais devido à injeção, porém apresentou maior satisfação aos pacientes.

O estudo recente de Cahn e cols. (2020) demonstrou que a terapia inicial com dois medicamentos, dolutegravir e lamivudina, a longo prazo em adultos infectados por HIV-1 tem

eficácia não inferior ao tratamento padrão considerado potente com dolutegravir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina. Durante a realização dos ensaios, esses pacientes apresentaram ausência de resistência, representando um resultado importante tendo em vista que estes podem passar muitos anos utilizando o medicamento, além de poucos eventos adversos que poderiam causar interrupções do tratamento.

Desse modo, percebe-se que há a existência de diferentes variáveis estudadas em ensaios clínicos que abordam a profilaxia ou o tratamento do HIV, de modo que cada um destes possui demasiada importância para o estudo das mesmas. Isso porque na prática clínica dificilmente os pacientes apresentam uma singularidade, demonstrando a necessidade de desenvolvimento de tratamentos específicos para cada condição clínica e característica do paciente.

Todos os estudos citados neste artigo obtiveram um nível de resposta significativa no tratamento dos pacientes com HIV, evidenciando a efetividade de todos os fármacos utilizados no tratamento. Alinhado a isso, houve ainda um índice considerável de efeitos colaterais relatados em grande maioria dos pacientes tratados, o que demonstra a importância de estudos mais aprofundados e uma maior intensificação sobre ações de farmacovigilância para o acompanhamento do uso desses medicamentos, a fim de garantir maior segurança e otimizar a terapia medicamentosa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse sentido, sugere-se que a presente revisão bibliográfica possa contribuir com a geração de uma nova fonte de informação para os profissionais da saúde e população em geral, a partir da compilação de artigos científicos de alta relevância no que se refere a novos tratamentos para tratamento e profilaxia do HIV. Cada evidência deverá ser analisada com cautela no momento da determinação de novas condutas médicas para o manejo de pacientes soropositivos, respeitando sempre o quadro clínico e as características individuais.

REFERÊNCIAS

BAETEN, J.M. et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 5, p. 399-410, 2012. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1108524>

BARTON, K. et al. Broad activation of latent HIV-1 in vivo. *Nature Communications*, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2016. <http://doi.org/10.1038/ncomms12731>

BORGES, M. Ensaios Clínicos em Medicamentos. *Rev. Port. Cir. Lisboa*, n. 24, p. 57-64, 2013. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182013000100010&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 28 de setembro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em 16 de setembro de 2020.

CAHN, P. et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, v. 83, n. 3 p. 310-318, 2020. <http://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002275>

CASADO, J.L. et al. Dolutegravir and Rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection. *Expert Rev Clin Pharmacol.* v. 11, n. 6, p. 561-570, 2018. <http://doi.org/10.1080/17512433.2018.1478726>

FOWLER, M.G. et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 18, p. 1726-1737, 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1511691>

KOZAL, M. et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 13, p. 1232-1243, 2020. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1902493>

LACERDA, J.S. et al. Evolução medicamentosa do HIV no Brasil desde o AZT até o coquetel disponibilizado pelo sistema único de saúde. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, v. 1, n. 4, p. 83-91, 2019. Disponível em: <https://revista.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/247/87>. Acesso em 15 de setembro de 2020.

LAFLEUR, J. et al. Brief Report: Tenofovir-Associated Nephrotoxicity Among a US National Historical Cohort of HIV-Infected Veterans: Risk Modification by Concomitant Antiretrovirals. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* v. 77, n. 3p. 325-330, 2018. <http://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001608>

LALEZARI, J. P. et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. *The New England Journal of Medicine, Massachusetts Medical Society*, v. 348, n. 22, p. 2175-2185, 2003. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa035026>

LLIBRE, J.M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority sword-1 and sword-2 studies. *The Lancet*, v. 391, n. 10123, p. 839-849, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33095-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33095-7)

MONTEIRO, S.S. et al. Desafios do tratamento como prevenção do HIV no Brasil: uma análise a partir da literatura sobre testagem. *Ciênc. saúde coletiva*, v. 24, n. 5, p. 1793-1807, 2019. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.16512017>

OLIVEIRA, R.S et al. Association between social support and adherence to anti-retroviral treatment in people living with HIV. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 41, p. 1-7, 2020. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2020.20190290>

ROUGEMONT, M. et al. Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naïve HIV infected patients. A randomized controlled study (MiniZID). *HIV Medicine*, v. 17, n. 3, p. 206-215, 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.12303>

RUSSO, L.X. et al. Análise da eficiência dos tratamentos hospitalares de hiv/aids e seus determinantes nas unidades federativas do Brasil. *Rev. Econ. Ne*, v. 50, n. 4, p. 79-95, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341685773_ANALISE_DA_EFICIENCIA_DOS_TRATAMENTOS_HOSPITALARES_DE_HIVAIDS_E_SEUS_DETERMINANTES_NAS_UNIDADES_FEDERATIVAS_DO_BRASIL. Acesso em: 15 de setembro de 2020.

SANTOS, N. S.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. *Virologia Humana*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 2015.

STREHLAU, R. et al. Substituting Abacavir for Stavudine in Children Who Are Virologically Suppressed Without Lipodystrophy: randomized clinical trial in Johannesburg, South Africa. *Journal of The Pediatric Infectious Diseases Society*, v. 7, n. 3, p. 70-77, 2018. <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/pix110>

SWINDELLS, M.B.S. et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N. Engl. J. Med.*, v. 382, n. 12, p.1112-1123, 2020. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1904398>

SWINDELLS, S. et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 12, p. 1112-1123, 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1904398>

WOHL, D.A. et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, v. 6, n. 6, p. 355-363, 2019. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30077-3](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30077-3)

ZANCANARO, V. et al. O papel dos medicamentos no controle da carga viral e de células cd4 em pacientes com HIV de uma cidade do meio-oeste de Santa Catarina. *Revista Univap*, v. 23, n. 43, p. 34-43, 2017. <http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v23i43.1807>