



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO
CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES DE CAXIAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

ANTIRRETROVIRAIS INJETÁVEIS DE LONGA DURAÇÃO COMO
ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DO HIV - 1: uma revisão de escopo

Pedro Augusto Silva Januário

Caxias - MA
2024

Pedro Augusto Silva Januário

**ANTIRRETROVIRAIS INJETÁVEIS DE LONGA DURAÇÃO COMO
ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DO HIV-1: uma revisão de escopo**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Direção do Curso de Medicina do Centro de Estudos Superiores de Caxias, da Universidade Estadual do Maranhão como requisito básico para a obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Irene Sousa da Silva

Caxias – MA

2024

J35a Januário, Pedro Augusto Silva

Antirretrovirais injetáveis de longa duração como alternativa ao tratamento do HIV: uma revisão de escopo / Pedro Augusto Silva Januário._Caxias: Campus Caxias, 2024.

42f.

Monografia (Graduação) – Universidade Estadual do Maranhão – Campus Caxias, Curso de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^a. Dra. Irene Sousa da Silva.

1. HIV. 2. Longa duração - Antirretrovirais. 3. Cabotegravir. 4. Rilpivirina. I. Título.

CDU 616.98:578.828

Elaborada pelo bibliotecário Wilberth Santos Raiol CRB 13/608

PEDRO AUGUSTO SILVA JANUÁRIO

ANTIRRETROVIRAIS INJETÁVEIS DE LONGA DURAÇÃO COMO
ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO HIV: uma revisão de escopo

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Direção do Curso de
Medicina do Centro de Estudos
Superiores de Caxias, da
Universidade Estadual do Maranhão
como requisito básico para a
obtenção do título de bacharel em
Medicina.

Aprovado em: 08/01/2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente

 IRENE SOUSA DA SILVA
Data: 09/01/2025 18:50:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a M.a Irene Sousa da SIlva
Mestra em Ciências da Saúde
Universidade estadual do Maranhão

Documento assinado digitalmente

 ROMARIO DE SOUSA OLIVEIRA
Data: 09/01/2025 18:17:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Romário de Sousa Oliveira
Mestre em Biodiversidade, Ambiente e Saúde
Centro Universitário de Ciencias e Tecnologia do Maranhão (FACEMA)

Documento assinado digitalmente

 JORGE LUIS TORRES MONTOYA
Data: 09/01/2025 20:33:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.Jorge Luis Torres Montoya
Especialista em Medicina e Família

RESUMO

A epidemia de HIV/AIDS, desde os anos 1980, trouxe desafios significativos para a saúde pública global. Apesar dos avanços na Terapia Antirretroviral (TARV), a adesão diária ao tratamento ainda enfrenta barreiras como estigma social, resistência viral e dificuldades logísticas. Nesse contexto, terapias antirretrovirais injetáveis de longa duração emergem como uma alternativa promissora, reduzindo a frequência de administrações e potencialmente aumentando a adesão ao tratamento. Este trabalho apresenta uma revisão de escopo sobre o uso desses medicamentos no manejo do HIV, com ênfase na combinação de cabotegravir e rilpivirina, avaliada em estudos recentes. A análise incluiu 18 artigos publicados entre 2020 e 2024, destacando a eficácia clínica, segurança, aceitabilidade pelos pacientes e viabilidade econômica dessas terapias. Os resultados indicaram alta eficácia na manutenção da supressão viral, maior adesão ao tratamento e redução do estigma associado ao uso diário de medicamentos. Embora promissores, essas formulações ainda enfrentam desafios, como o risco de resistência associado à cauda farmacocinética e questões logísticas para sua implementação no Brasil. Conclui-se que os antirretrovirais injetáveis de longa duração representam uma inovação significativa no tratamento do HIV, com potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e os desfechos clínicos. Estudos futuros devem explorar sua viabilidade no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) e em populações específicas no Brasil.

Palavras-chave: HIV, antirretrovirais de longa duração, adesão ao tratamento, cabotegravir, rilpivirina,

ABSTRACT

The HIV/AIDS epidemic, since the 1980s, has brought significant challenges to global public health. Despite advancements in Antiretroviral Therapy (ART), daily adherence to treatment still faces barriers such as social stigma, viral resistance, and logistical difficulties. In this context, long-acting injectable antiretroviral therapies have emerged as a promising alternative, reducing the frequency of administrations and potentially increasing treatment adherence. This study presents a scoping review on the use of these medications in the management of HIV, focusing on the combination of cabotegravir and rilpivirine, as evaluated in recent studies. The analysis included 18 articles published between 2020 and 2024, highlighting the clinical efficacy, safety, patient acceptability, and economic feasibility of these therapies. The results indicated high efficacy in maintaining viral suppression, improved treatment adherence, and reduced stigma associated with daily medication use. Although promising, these formulations still face challenges, such as the risk of resistance linked to the pharmacokinetic tail and logistical issues related to their implementation in Brazil. It is concluded that long-acting injectable antiretrovirals represent a significant innovation in HIV treatment, with the potential to improve patients' quality of life and clinical outcomes. Future studies should explore their feasibility within the context of the Brazilian Unified Health System (SUS) and among specific populations in Brazil.

Keywords: HIV, long-acting antiretrovirals, treatment adherence, cabotegravir, rilpivirine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ART	- Antirretroviral therapy
ART-LA	- Antirretroviral therapy long acting
ATLAS	- <i>Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression.</i>
CAB	- Cabotegravir
CAB + PPV LA	- Cabotegravir + Rilpivirina de longa ação
CDC	- Center for disease control and prevention
Decs	- Descritores em ciência da saúde
FLAIR	- <i>First Long-Acting Injectable Regimen</i>
GRID	- <i>Gay-Related Immune Deficiency</i>
HIV	- Human Immunodeficiency Virus
IF	- Inibidores de fusão
IE	- Inibidores de entrada
INI	- Inibidores da integrase
IP	- Inibidores da protease
ITR	- Inibidores da transcriptase reversa
ITRN	- Inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos
ITRNN	- Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos
KS	- Sarcoma de Kaposi
LAA	- <i>Long acting agents</i>
LEN	- Lenacapavir
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LT-CD4+	- Linfócito TCD4+
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	- <i>Medical Subject Headings</i>
NIH	- <i>National Institutes of Health</i>
PCP	- Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
PCDT	- Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PK Tail	- <i>Pharmacokinetic Tail</i>
PR	- Protease

PrEP	- <i>Pre-Exposure Prophylaxis</i>
Prisma ScR	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews</i>
PVHIV	- Pessoa vivendo com HIV
RPV	- Rilpivirina
SCIELO	- <i>Scientific Electronic Library Online</i>
SFGMG	- San Francisco Gay Men's Chorus
SIDA	- Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNS	- Sistema nacional de saúde
SUS	- Sistema único de saúde
TARV	- Terapia antirretroviral
TR	- Transcriptase reversa
UNAIDS	- <i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
VIH-1	- <i>Vírus da imunodeficiencia humana -1</i>

Sumário

1	INTRODUÇÃO	
2	OBJETIVOS	
3	JUSTIFICATIVA	
4	REFERENCIAL TEÓRICO	
4.1	História do HIV	13
4.2	Patogênese da doença	14
4.2.1	Etiologia do vírus	14
4.2.2	Formas de transmissão	14
4.2.3	Fases da doença	15
4.3	Tratamentos atuais do HIV	17
4.3.1	Inibidores da transcriptase reversa (ITR)	18
4.3.2	Inibidores de protease (IP)	19
4.3.3	Inibidores de integrase (INI)	19
4.3.4	Inibidores de entrada (IE)	19
5	METODOLOGIA	
5.1	Delineamento do estudo	21
5.2	Identificação da questão de pesquisa	21
5.3	Identificação de estudos relevantes	21
5.4	Seleção dos estudos	22
5.5	Mapeamento dos dados	23
5.6	Agrupamento, análise e resumo dos dados	23
6	RESULTADOS	
7	DISCUSSÃO	
8	CONCLUSÕES	
9	REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Desde os primeiros registros de infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e sua subsequente epidemia na década de 1980, a terapia antirretroviral combinada (TARV) reduziu significativamente a morbidade e a mortalidade resultantes da infecção (Bandera *et al.*, 2019). O desenvolvimento da TARV, e seu aprimoramento ao longo dos anos, representou um avanço científico para toda a sociedade e transformou a doença de uma sentença de morte para uma condição crônica controlável. Como resultado dos avanços no acesso à terapia, as pessoas soropositivas passaram a ter uma vida mais longa e saudável. ([World Health Organization, 2023](#))

Embora medicamentos como o dolutegravir, tenofovir e a lamivudina, utilizados atualmente no combate da infecção do vírus, tenham sido aperfeiçoados, a adesão à TARV diária é uma barreira tanto para o tratamento quanto para a prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. O estigma social decorrente desse cenário leva a uma série de impactos nas vidas das pessoas vivendo com HIV (PVHIV), o que pode levar ao isolamento social daquele indivíduo, discriminação e até mesmo à recusa de iniciar ou continuar o tratamento. Além disso, a não adesão ao tratamento acarreta no aumento do risco de novas contaminações (Costa *et al.*, 2018).

No presente contexto de saúde pública nacional as drogas disponíveis para o tratamento desta infecção ainda são de uso contínuo. Dessa forma, é visível que o tratamento antirretroviral atual distribuído pela rede pública brasileira, ainda enfrenta diversas barreiras significativas, mesmo para aqueles que optam pelo tratamento. Entre elas estão a necessidade de adesão diária ao regime medicamentoso e a desconfiança do usuário em relação a terapia contínua, que podem dificultar a eficácia do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes (Eisinger *et al.*, 2019).

Outro problema significativo presente nesse modelo terapêutico é a resistência viral aos medicamentos, que ocorre em virtude da adesão irregular. Isto resulta em regimes terapêuticos menos eficazes e na necessidade de substituição dos fármacos então utilizados por outras drogas, que em muitos casos são mais caras e que possuem risco mais elevado de efeitos colaterais,

Além disso, a resistência viral pode limitar as opções de intervenções medicamentosas disponíveis, complicando ainda mais a gestão clínica da infecção e aumentando o risco de progressão da doença (Patel *et al.*, 2020).

Esses fatores, quando combinados, influenciam diretamente os índices de adesão ao tratamento, tornando a gestão do HIV um desafio ainda maior. Na última década, várias inovações terapêuticas têm surgido no mercado, prometendo revolucionar o manejo do HIV. Dentre elas pode-se citar as terapias antirretrovirais injetáveis de longa duração, que combinam medicamentos como cabotegravir e rilpivirina para obter os resultados desejados. Essas terapias diminuem a necessidade da administração diária, necessitando de apenas seis injeções anuais, visando aumentar os índices de adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes (Swindells *et al.*, 2020).

Diante de tais fatos, o presente trabalho propõe-se a descrever sobre o uso dos antirretrovirais injetáveis de longa duração como uma alternativa ao tratamento do HIV que atualmente é disponibilizado no Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, pretende-se analisar a viabilidade de implementação dessa terapia no contexto brasileiro, avaliando os benefícios clínicos e sociais para os pacientes, bem como os desafios logísticos e econômicos envolvidos. A pesquisa buscará fornecer uma visão abrangente sobre como essas novas opções terapêuticas podem influenciar positivamente a adesão ao tratamento e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos vivendo com HIV.

2 OBJETIVOS

Objetivo Geral;

Analisar o uso dos antirretrovirais de longa duração no tratamento do HIV;

Objetivos específico;

- Investigar a eficácia e a segurança dos antirretrovirais de longa duração no tratamento do HIV;

- Examinar a aceitabilidade e as percepções dos pacientes em relação aos antirretrovirais de longa duração;

- Descrever a viabilidade de implementação dessa terapia no contexto brasileiro.

3 JUSTIFICATIVA

As inovações no tratamento do HIV possuem importância crucial em virtude dos desafios contínuos enfrentados na gestão da doença. Desde a introdução da TARV na década de 1990, houve uma transformação significativa na qualidade de vida e na longevidade daqueles que são soropositivos. No entanto, a TARV tradicional não é isenta de limitações, como a necessidade de adesão diária ao medicamento, toxicidade a longo prazo, desenvolvimento de resistência viral e o estigma social associado ao uso contínuo de medicamentos (Ganghi *et al.*, 2023).

Tendo isso em mente, torna-se visível a necessidade de buscar novas alternativas de tratamento, visando sanar os problemas existentes com as terapias atuais. A má adesão ao tratamento convencional e o surgimento de novas cepas virais mais resistentes está intimamente ligado ao modelo terapêutico atual de doses diárias, apesar de não ser o único fator causador. Pessoas vivendo com HIV (PVHA) enfrentam um risco aumentado de comorbidades associadas ao envelhecimento, ao HIV crônico e à toxicidade decorrente da TARV de longo prazo (Pourcher *et al.*, 2020). O que justifica a busca de novos métodos mais eficazes e menos tóxicos para o organismo do usuário.

As terapias injetáveis de longa duração representam um avanço significativo na busca para diminuir as barreiras que os métodos convencionais ainda enfrentam. Elas oferecem uma alternativa que pode melhorar a adesão ao tratamento e reduzir a carga de medicação periódica necessária para se atingir o potencial terapêutica. Essas terapias têm o potencial de aumentar a qualidade de vida dos pacientes e diminuir o estigma associado ao tratamento diário (Swindells *et al.*, 2020).

A necessidade de se investigar tal área é imperativa para superar as limitações dos tratamentos atuais para o HIV. Esta revisão busca identificar as evidências disponíveis sobre a eficácia, segurança, adesão ao tratamento e impacto na qualidade de vida dos pacientes que utilizam essa modalidade. Dessa forma, esta pesquisa contribuirá para o entendimento dos benefícios e limitações dos antirretrovirais injetáveis de longa duração, oferecendo subsídios para a tomada de decisão clínica e para o desenvolvimento de

políticas de saúde pública voltadas para o manejo do HIV (World Health Organization, 2021).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

História do HIV

A primeira descrição de uma nova doença que afetava o sistema imunológico de jovens homossexuais, conhecida hoje como AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), foi feita nos Estados Unidos em junho de 1981. Porém, de acordo com a “San Francisco Gay Men's Chorus” (SFGMC) em artigo publicado em 2022, o primeiro caso registrado foi em 1959 na amostra de sangue de um homem congolês. Inicialmente essa condição foi denominada “GRID” (Gay-Related Immune Deficiency), pois acreditava-se que afetava exclusivamente essa população.

Entretanto, logo se descobriu que a doença acometia outras populações, como usuários de drogas injetáveis e receptores de transfusões sanguíneas. Os pacientes apresentavam uma combinação de doenças que incluíam, geralmente, sarcoma de Kaposi (um tipo de câncer), fadiga, perda de peso, baixa imunidade e um tipo de pneumonia causada por fungos. As autoridades de saúde ficaram alarmadas com o fato de surtos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) e Sarcoma de Kaposi (KS), que eram doenças raras e mortais associadas à imunossupressão (Centros de Controle e Prevenção de Doenças – CDC , 2024).

À medida que a doença se espalhou pelo globo, e com o decorrer de mais pesquisas sobre o assunto, tornou-se claro que o agente causador era um vírus, denominado então de HIV (da sigla em inglês para – Vírus da Imunodeficiência Humana). A descrição desse novo agente infeccioso foi feita por pesquisadores franceses do Instituto Pasteur e americanos do NIH (National Institutes of Health), em meados do ano de 1983. Essa descoberta abriu as portas para outras pesquisas a respeito e acendeu uma nova luz para a comunidade científica que já vislumbrava um possível tratamento e talvez até uma cura.

Contudo, ainda haviam inúmeros desafios a serem superados, não apenas em virtude da própria natureza do microrganismo, mas também decorrente de questões sociais e políticas. Nos primeiros anos, a AIDS era tida como uma sentença de morte, pois não havia tratamento eficaz. Os grupos

mais atingidos naquele momento, em geral, não eram bem vistos pela sociedade, já que os mais afetados eram homossexuais e usuários de drogas injetáveis, logo, não havia tanto interesse por parte do poder público para buscar um tratamento. O início da epidemia foi marcado por medo, estigmatização e uma taxa de mortalidade extremamente alta (Greene *et al*, 2010).

Patogênese da doença

Etiologia do vírus

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus envolto em lipídios contendo duas cópias de um genoma de RNA de fita simples (Boccuto *et al*, 2024) que pertence a subfamília *Lentivirinae*. Uma das principais razões pela qual o HIV não possuir ainda uma cura de fato se deve ao seu alto poder de mutação e a sua imensa variedade de subtipos virais. Existem dois tipos principais de genótipos virais: o HIV-1 e o HIV-2, ambos infectam células do sistema imunológico, em particular as células T CD4+, utilizando proteínas de superfície como o receptor CD4 e co-receptores como o CCR5 ou CXCR4.

Por sua vez, o HIV-1 é subdividido em quatro grupos: grupo MG, grupo NG, grupo OG (o mais divergente dentre os grupos) e grupo PG. A maioria das infecções ocorre com HIV-1 do grupo M, que se diferencia em subtipos. Os subtipos A e F, por sua vez, são subdivididos em A1, A2, A3, A4 e A6 e em F1 e F2, respectivamente (BRASIL, 2018). Já o HIV-2 descrevem-se cinco subtipos: A, B, C, D, e E. Embora ainda não conhecida, especula-se a possibilidade de variantes virais possuírem diferentes índices de transmissibilidade e/ou patogenicidade. (BRASIL, 2003).

Formas de transmissão

A transmissão do vírus HIV ocorre através do contato com fluidos corporais contaminados, como sangue, sêmen, fluidos vaginais e leite materno. Existem diversas formas de o vírus passar de um indivíduo para o outro – Sexo vaginal sem camisinha; sexo anal sem camisinha; sexo oral sem camisinha; uso de seringa por mais de uma pessoa; transfusão de sangue contaminado;

da mãe infectada para seu filho durante a gravidez, no parto e na amamentação; instrumentos que furam ou cortam não esterilizados (BRASIL, 2023).

A transmissão sexual, que ocorre quando uma pessoa tem relações sexuais (oral, vaginal ou anal) sem o uso de preservativo com alguém infectado pelo vírus, que possua uma viremia (vírus circulantes pelo corpo) elevada, é a maneira mais comum de propagação viral. Este risco é maior em relações anais devido à fragilidade da mucosa nessa região, mas também pode ocorrer em relações vaginais e orais. Na transmissão vertical da mãe infectada para o feto durante a gestação ou o trabalho de parto e durante a amamentação (BRASIL, 2022). Apesar de representar uma via importante de infecção, com o tratamento adequado o risco de transmissão vertical pode ser reduzido significativamente.

Outra forma importante de transmissão é o contato direto com sangue contaminado. O uso de instrumentos não esterilizados, o compartilhamento de seringas por mais de uma pessoa, acidentes com objetos perfurocortantes - como agulhas em ambientes hospitalares - e a transfusão de sangue contaminado são maneiras que esse contaminação ocorre normalmente, embora essa última tenha sido praticamente eliminada nos dias de hoje graças ao rigoroso controle em bancos de sangue, que passaram a testar sistematicamente o sangue doado após o reconhecimento do HIV como agente infeccioso.

É importante lembrar que o HIV não se transmite por - sexo, desde que se use corretamente a camisinha; masturbação a dois; beijo no rosto ou na boca; suor e lágrimas; picada de inseto; aperto de mão ou abraço; sabonete / toalha / lençóis; talheres/copos; assento de ônibus; piscina; banheiro; doação de sangue; pelo ar (BRASIL, 2023). A disseminação do vírus está diretamente associada ao contato com fluidos corporais que contenham uma alta concentração do vírus, logo, tudo que se afasta dessa definição não funciona como forma de contágio.

Fases da doença

A infecção pelo HIV apresenta 3 fases distintas, que podem variar em intensidade e duração de indivíduo para indivíduo. Classicamente, cada fase

representa uma evolução na interação do vírus com o sistema imunológico do paciente. São elas: infecção aguda, fase assintomática (ou de latência) e AIDS/SIDA.

Infeção aguda

Também conhecida como “síndrome retroviral” ocorre logo após a infecção, geralmente entre 2 a 4 semanas após o contato com o vírus e ocorre em cerca de 50 a 90% dos pacientes. Nesse período, o HIV se replica rapidamente e o paciente pode apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, fadiga, dor de garganta, aumento dos linfonodos e erupções cutâneas. Durante este estágio a carga viral (quantidade de vírus no sangue) é muito alta, o que aumenta o risco de transmissão.

No entanto, muitas pessoas não percebem que estão infectadas, pois os sintomas podem ser leves ou confundidos com outras doenças comuns. Os testes de HIV podem não detectar a infecção imediatamente, pois os níveis de anticorpos anti-HIV não são altos o bastante, decorrente de uma resposta imunológica humoral tardia. Porém, devido a elevada carga viral, já é possível detectar a presença do vírus em exames de carga viral.

Fase assintomática/fase de latência

De acordo com o CDC, em publicação feito no seu site oficial em 2024, as pessoas podem não apresentar sintomas ou adoecer durante esta fase, mas podem transmitir o HIV. A aparente ausência de sinais e sintomas se deve a atuação da resposta imune celular e humoral, mediada por anticorpos específicos. Alguns pacientes podem apresentar linfonodomegalia e alterações inespecíficas em exames laboratoriais, de pouca importância clínica, como plaquetopenia, anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia.

Com o tempo ocorre a replicação viral massiva no tecido linfático e a invasão de outros tecidos pelo corpo, o que leva ao surgimento de um reservatório latente de vírus pelo organismo da pessoa infectada. Enquanto a infecção progride, ocorre queda gradual de LT-CD4+, com aparecimento

intermitente de infecções, que podem ter apresentações atípicas, ou reativação de infecções antigas, como tuberculose e herpes-zóster (Ferreira *et al*, 2021).

AIDS/SIDA (síndrome da imunodeficiência humana)

É o estágio mais avançado da infecção pelo HIV, caracterizado por imunossupressão grave (Linfócitos TCD4 + < 200 células/mm³) e maior risco de doenças oportunistas. É sabido que, no caso de indivíduos não tratados, o tempo médio entre o contágio pelo microrganismo e o aparecimento da AIDS situa-se em torno de dez anos. O aparecimento de infecções oportunistas ou neoplasias é indicativo de aids. Dependendo do grau de imunossupressão e especificidades de cada caso, podem ocorrer uma ou várias infecções oportunistas ao mesmo tempo (Ferreira *et al*, 2021).

As doenças oportunistas associadas à AIDS apresentam várias etiologias diferentes, dentre elas alguns agentes são outros vírus, bactérias, protozoários e fungos. Além disso alguns tipos de neoplasias também ganham espaço nesse cenário de imunossupressão, como no caso do sarcoma de Kaposi e linfomas não-Hodgkin.

Figura 1 – Manifestações clínicas de imunodeficiência avançada

Doenças definidoras de aids
Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual), associada a diarréia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração ≥1 mês) ou fadiga crônica e febre ≥1 mês
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano)
Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração >1 mês) ou visceral, em qualquer localização
Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões
Tuberculose pulmonar e extrapulmonar
Sarcoma de Kaposi
Doença por citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto figado, baço ou linfonodos)
Neurotoxoplasmosse
Encefalopatia pelo HIV
Criptocose extrapulmonar
Infecção disseminada por micobactérias não <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Criptosporidiose intestinal crônica (duração >1 mês)
Isosporíase intestinal crônica (duração >1 mês)
Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidioidomicose)
Septicemia recorrente por <i>Salmonella</i> não <i>typhi</i>
Linfoma não Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central
Carcinoma cervical invasivo
Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite ou miocardite)

Fonte: Protocolo brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos, 2021

Tratamentos atuais do HIV

Os antirretrovirais são medicamentos usados para o tratamento da infecção pelo vírus HIV. Desde a descoberta da primeira classe desses fármacos, o manejo da doença evoluiu significativamente, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes e reduzindo a sua morbidade e mortalidade. Estes agentes atuam inibindo diferentes etapas do ciclo de replicação do HIV, impedindo a multiplicação do vírus e permitindo que o sistema imunológico do paciente se reestabeleça. Atualmente, as terapias antirretrovirais são altamente eficazes e permitem que a carga viral de uma pessoa soropositiva se torne indetectável, reduzindo a chance de transmissão do vírus.

Atualmente, o SUS disponibiliza 21 medicamentos para o controle da infecção pelo HIV, distribuídos em seis classes farmacológicas distintas: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), que atuam impedindo a replicação do RNA viral dentro das células TCD4+; inibidores da protease (IP), que agem impedindo a enzima que fragmenta as proteínas virais sintetizadas na célula hospedeira; inibidores da integrase (INI), que atuam inibindo a enzima que integra o RNA viral no DNA da célula hospedeira; inibidor de fusão (IF), que impede a fusão da membrana viral com a membrana celular humana; e inibidor da CCR5, que inibe a proteína de membrana, que se liga ao HIV e não permite a infecção na célula hospedeira (Brojan *et al.* 2020).

Para tal, é feito uma combinação de antirretrovirais, chamada Terapia Antirretroviral Combinada (TARV), no intuito de evitar o surgimento de resistência viral. Em geral, são utilizados dois ou mais fármacos de classes diferentes, o que maximiza a eficácia do tratamento e minimiza o risco de resistência. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2024, do ministério da saúde, esquema terapêutico recomendado combina inibidores da integrasse (INI) com inibidores da transcriptase reversa (ITR), o que tem mostrado bons resultados em termos de adesão e eficácia.

Inibidores da transcriptase reversa (ITR)

Os inibidores da transcriptase reversa (ITR) foram os primeiros antirretrovirais a serem desenvolvidos e continuam a desempenhar um papel central no tratamento do HIV. Eles atuam bloqueando a enzima transcriptase reversa, que é responsável pela conversão do RNA viral em DNA. Os ITRs são divididos em duas subcategorias: inibidores nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN) e inibidores não-nucleosídeos (ITRNN). Os ITRN se ligam ao sítio catalítico da Transcriptase Reversa (TR), enquanto que os ITRNN inibem a TR por interação em um sítio diferente do sítio catalítico produzindo uma inibição alostérica da enzima (Ferreira *et al*, 2010).

Inibidores de protease (IP)

Os inibidores de protease são uma classe de antirretrovirais que atuam em uma fase posterior do ciclo de vida do HIV. A protease (PR) do HIV desempenha um papel crítico na produção de partículas virais funcionalmente infecciosas sendo, assim, um alvo terapêutico apropriado para as pesquisas de inibidores do HIV (Ferreira *et al*, 2010). Esses medicamentos bloqueiam a enzima protease, ao inibi-la, os IPs impedem a formação de vírus funcionais, dificultando a propagação da infecção. Sua inclusão na terapia combinada oferece uma barreira adicional contra o desenvolvimento de resistência, garantindo maior eficácia do tratamento a longo prazo.

Inibidores de integrase (INI)

Os inibidores de integrase são considerados uma das classes mais modernas e eficazes de antirretrovirais. Eles bloqueiam uma enzima chamada integrase, o que impede que o DNA viral recém-formado seja inserido no DNA da célula hospedeira. Sem a ação dessa enzima, o HIV não consegue se multiplicar e criar novas partículas virais. Os INIs são muito eficazes e apresentam perfil de segurança favorável, permitindo que sejam usados em esquemas mais simplificados, geralmente de dose única diária. A classe dos INI tem se tornado referência para a ART, desde que a principais diretrizes

internacionais a elegeram como classe preferencial para compor a primeira linha de tratamento (Brites, 2016).

Inibidores de entrada (IE)

Os inibidores de entrada, como sugere o nome, bloqueiam a entrada do HIV nas células hospedeiras. Eles atuam nas proteínas da superfície do HIV ou nos receptores celulares CCR5, impedindo a ligação inicial e a fusão do vírus com a célula. Essa classe inclui os inibidores de fusão e os antagonistas de CCR5, cada um com um mecanismo único de bloqueio. Embora os IE não sejam comumente usados em todos os pacientes devido ao custo e à administração mais complexa, eles representam uma opção importante para pessoas que apresentam resistência a outras classes de antirretrovirais, oferecendo uma alternativa eficaz no controle da infecção.

5 METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Este estudo se trata de uma revisão de escopo, e tem por base explorar o uso dos antirretrovirais injetáveis de longa duração como uma alternativa para o tratamento do HIV no Brasil. A revisão de escopo é uma metodologia que serve para sintetizar evidências e avaliar o escopo da literatura sobre um tópico (Prisma ScR, 2020). Esse tipo de revisão identifica, examina e organiza um conceito ou características específicas de cada estudo, ao explorar a natureza de um amplo campo do conhecimento.

A pesquisa seguiu 5 etapas pré-estabelecidas: 1 - identificação da questão de pesquisa; 2 - identificação dos estudos relevantes; 3 - seleção dos estudos; 4 - mapeamento dos dados; 5 - agrupamento, análise e resumo dos dados. Esta revisão de escopo seguiu as diretrizes da lista de conferências de itens para revisões sistemáticas e extensão de metanálises para revisões de escopo (Prisma-ScR)

Identificação da questão de pesquisa

Para a elaboração desta revisão, a seguinte pergunta foi elaborada: Quais as evidências científicas que apontam que os antirretrovirais injetáveis de longa duração possam ser uma alternativa ao tratamento do HIV atualmente implantado no Brasil?

Identificação de estudos relevantes

Nesta etapa, foi realizada a busca dos estudos nas seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e SCIELO (Scientific Electronic Library Online). Foram utilizados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH) em inglês: HIV, HIV Infections, Anti-HIV Agents, e Anti Retroviral Agents, a partir da busca simples com suporte dos operadores booleanos colocados entre os termos de busca (OR/AND) e busca por proximidade e raiz das palavras.

Quadro 1 - Estratégia de busca utilizada em cada base de dados. Caxias - MA, Brasil, 2024.

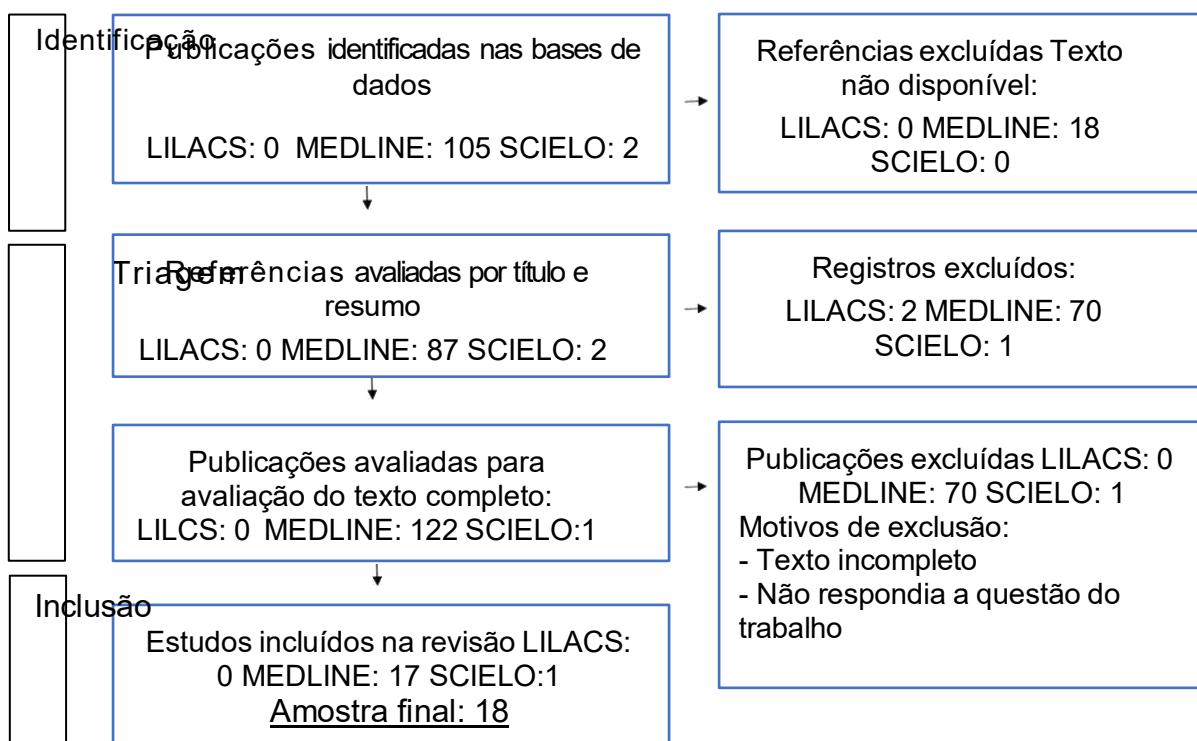
Base de dados	Estratégia de busca	Total de artigos
MEDLINE	(HIV Infections) AND (Anti Retroviral Agents) OR (HIV) AND (Anti-HIV Agents)	8,592
SCIELO	(HIV Infections) AND (Anti Retroviral Agents) OR (HIV) AND (Anti-HIV Agents)	64
LILACS	(HIV Infections) AND (Anti Retroviral Agents) OR (HIV) AND (Anti-HIV Agents)	141
TOTAL		8,797

Fonte: Elaboração própria, 2024.

Seleção dos estudos

Em relação aos critérios de inclusão e exclusão deste estudo, foram filtrados estudos primários, descritivos, editoriais e revisões, publicados de janeiro de 2019 a outubro de 2024, sem restrição de idioma. Apenas foram selecionados os textos completos disponíveis e que respondessem à pergunta de investigação. Artigos repetidos em mais de uma fonte de dados foram contabilizados apenas uma vez.

Fluxograma 1 – Seleção dos estudos da pesquisa



Mapeamento dos dados

Após a leitura integral das literaturas selecionadas, seguiu-se com a avaliação dos estudos de forma detalhada, bem como a interpretação dos principais achados de cada um, para que se desse continuidade a extração dos dados.

Agrupamento, análise e resumo dos dados

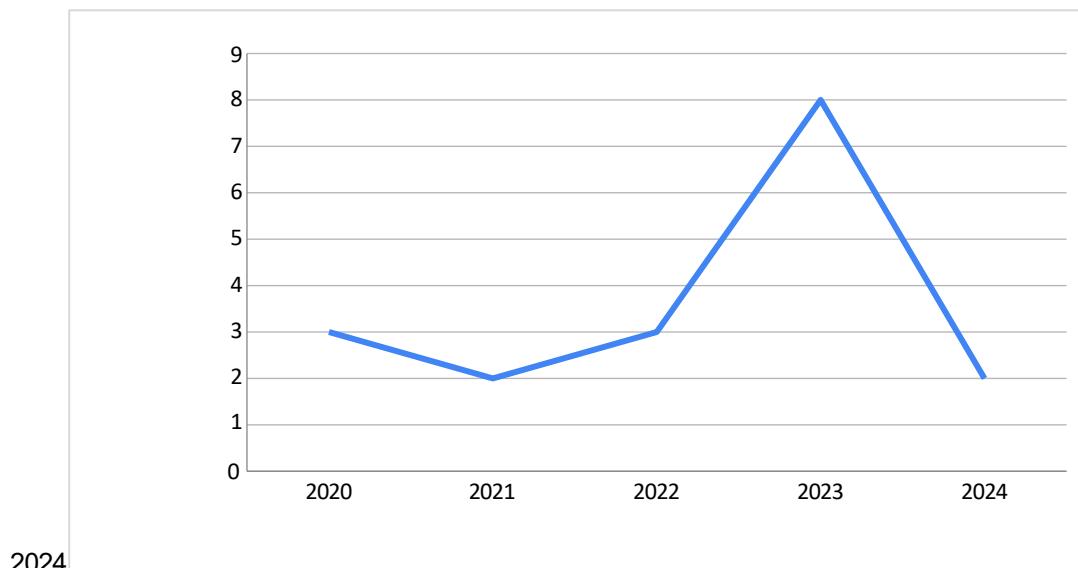
Os resultados foram interpretados, organizados em tópicos e discutidos, abordando as principais recomendações apontadas pelos autores das publicações, com auxílio da planilha eletrônica Excel. Os tópicos extraídos foram: Título, autores, ano de publicação, objetivos, metodologia, resultados principais, limitações do estudo e conclusões.

6 RESULTADOS

A presente revisão de escopo contou com 18 artigos científicos selecionados que atendiam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Desses, 17 artigos foram publicados em inglês, enquanto 1 artigo foi publicado em espanhol, destacando o predomínio de publicações em língua inglesa na temática investigada.

Com relação ao recorte temporal, todos os artigos foram publicados entre os anos de 2020 e 2024, no qual a maioria foi publicado no ano de 2023 (n=8). Não foram encontrados artigos publicados no ano de 2019, primeiro ano da seleção dos estudos, o que reforça o caráter emergente e inovador das pesquisas relacionadas a essa abordagem terapêutica (**FIGURA 2**).

Figura 2 – Distribuição temporal em anos dos artigos incluídos na revisão. Caxias - MA, Brasil,



Fonte: Elaboração própria, 2024.

Os artigos abordaram diferentes aspectos deste tipo de tratamento, incluindo a sua eficácia clínica, adesão dos pacientes, perfil de segurança, impacto na qualidade de vida e viabilidade econômica da sua implementação a longo prazo.

Esses resultados refletem o crescente interesse na utilização de antirretrovirais injetáveis como alternativa ao tratamento oral convencional, especialmente no contexto de estratégias mais flexíveis e personalizadas para o manejo do HIV.

O quadro 1 traz a relação de cada artigo com seus autores, ano de publicação e os principais resultados os quais obtiveram. **(Quadro 2).**

Quadro 2 - Resultados dos estudos que foram incluídos nesta revisão de escopo segundo ordem, título, autores e ano de publicação e resultados. Caxias - MA, Brasil, 2024.

TÍTULO	AUTOR	TIPO DE ESTUDO	ANO	RESULTADO
Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection	C.Orkin, et al	Ensaio clínico de fase 3 randomizado e aberto	2020	A terapia mensal de longa duração, com dois medicamentos, foi não inferior à terapia oral padrão com três medicamentos, no que diz respeito à manutenção da supressão viral. Após a 48 ^a semana de tratamento o número de pacientes com cópias de RNA viral > ou igual a 50 no grupo que recebeu a terapia injetável foi de 6 (2,1%) enquanto o grupo da terapia oral foi de 7(2,5%). Já os pacientes com cópias de RNA viral< 50 foi de 93,6% e 93,3% respectivamente. Preferência pela terapia de longa duração - 91% dos participantes
Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression	S.Swindells, et al	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, aberto, multicêntrico e de não inferioridade	2020	A terapia com cabotegravir de longa ação associado à rilpivirina foi não inferior à terapia oral com dolutegravir- abacavir-lamivudina em relação à manutenção da supressão do HIV-1. Após a 48 ^a semana de tratamento o número de pacientes com cópias de RNA viral > ou igual a 50 no grupo que recebeu a terapia injetável foi de 5 (1,6%) enquanto o grupo da terapia oral foi de 3(1%). Já os pacientes com cópias de RNA viral< 50 foi de 92,5% e 95,5% respectivamente. Reações no local da injeção foram comuns.

<p>Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials</p>	<p>Giuliano Rizzardini, et al</p>	<p>Estudo randomizado, aberto, multicêntrico e multinacional</p>	<p>2020</p>	<p>O regime injetável mensal de longa duração (LA) com cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV) demonstrou não ser inferior ao regime oral diário tradicional (CAR) em manter a supressão virológica em pessoas vivendo com HIV-1 após 48 semanas de tratamento. Apenas 11 (2%) participantes no grupo LA e 10 (2%) no grupo CAR apresentaram carga viral \geq 50 cópias/mL na semana 48. Os resultados reforçam o potencial deste regime injetável como uma alternativa terapêutica eficaz e segura para indivíduos virologicamente suprimidos. Destaca-se ainda que o regime injetável oferece benefícios como a redução da frequência de medicação para mensal, melhoria na adesão, maior discrição, o que ajudaria a lidar com o estigma. Os participantes também demonstraram boa aceitação pelo regime injetável em comparação ao oral diário. Essa abordagem pode ser especialmente útil para indivíduos com dificuldades de adesão ou que desejam evitar lembretes diários de sua condição. Contudo, é necessário avaliar o impacto prático das visitas mensais nos serviços de saúde.</p>
<p>Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection</p>	<p>Paul Thoueille, et al</p>	<p>Revisão narrativa.</p>	<p>2021</p>	<p>As terapias antirretrovirais de longa duração marcam uma nova era no tratamento e na prevenção do HIV, oferecendo vantagens significativas, como maior adesão, redução do estigma e melhores desfechos clínicos. Apesar disso, desafios permanecem, incluindo a personalização dos regimes, a superação de barreiras logísticas e a avaliação de sua aplicabilidade em cenários reais. Pesquisas futuras devem focar no desenvolvimento de abordagens menos invasivas e acessíveis, maximizando o impacto dessas tecnologias revolucionárias.</p>
<p>Cost-effectiveness of the long-acting regimen cabotegravir plus rilpivirine for the treatment of HIV-1 and its potential impact on adherence and viral transmission: A modelling study</p>	<p>Ben Parker, et al</p>	<p>Estudo de modelagem econômica quantitativo</p>	<p>2021</p>	<p>O estudo demonstra que o regime de ação prolongada é uma boa opção custo-efetiva, e ofereceria uma economia de \$1,5 milhão (dólares canadenses) para cada 1.000 pacientes tratados. Além disso, verificou-se que caso implementado no Canadá, o regime poderia evitar 201 transmissões diretas de HIV. A abordagem com doses administradas por profissionais de saúde pode melhorar a adesão e reduzir a transmissão viral, apoiando metas globais de controle do HIV, como os objetivos 95-95-95 da UNAIDS.</p>

Lenacapavir: First Approval	Julia Paik, et al	Relatório de revisão científica	2022	O lenacapavir representa um avanço significativo no tratamento do HIV-1, ele demonstrou eficácia significativa na redução da carga viral em pacientes com HIV multirresistente. Após 26 semanas de tratamento, 83% dos pacientes mantiveram a carga viral abaixo de 50 cópias/mL. Sua administração semestral oferece conveniência e potencial para melhorar a adesão ao tratamento. Embora os resultados iniciais sejam encorajadores, o artigo destaca a importância de estudos adicionais para confirmar sua segurança e eficácia a longo prazo e ampliar suas indicações.
Indirect comparison of 48-week efficacy and safety of long-acting cabotegravir and rilpivirine maintenance every 8 weeks with daily oral standard of care antiretroviral therapy in participants with virologically suppressed HIV-1-infection	Vasiliki Chounta, et al	Revisão indireta	2022	Os resultados sugerem que o regime com CAB+RPV a cada 8 semanas é uma alternativa terapêutica não inferior para pessoas vivendo com HIV-1 que buscam um regime de manutenção viável, oferecendo uma abordagem menos frequente em comparação ao regime oral diário.
Injectable long acting antiretroviral for HIV treatment and prevention: perspectives of potential users	Laurence Slama, et al	Estudo quantitativo	2023	O estudo demonstrou que 74% das PVHIV e 89% dos usuários de PrEP demonstraram interesse nos LAA (Long acting agents). A implementação bem-sucedida dessa abordagem dependerá de estratégias para superar barreiras, como medos relacionados a efeitos adversos e preocupações logísticas com injeções periódicas. LAA pode oferecer uma alternativa prática para usuários que buscam minimizar os desafios do tratamento diário, desde que devidamente adaptados às necessidades de diferentes perfis.

First Demonstration Project of Long-Acting Injectable Antiretroviral Therapy for Persons With and Without Detectable Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia in an Urban HIV Clinic	Katerina A. Christopoulos, <i>et al</i>	Estudo observacional descritivo.	2023	O estudo demonstrou que a CAB/RPV- LA pode ser uma opção eficaz, especialmente para pessoas com desafios de adesão à terapia oral, incluindo aquelas com viremia detectável. Entre os participantes com supressão viral inicial, 100% mantiveram a supressão, já aqueles sem supressão viral, 80% atingiram supressão. Esses resultados indicam que essa abordagem tem potencial para alcançar supressão viral em populações marginalizadas. No entanto, são necessários mais dados para avaliar a eficácia e a implementação em larga escala dessa estratégia em populações difíceis de alcançar
Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study	Edgar T. Overton, <i>et al</i>	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto e de fase 3b.	2023	Os dados de 152 semanas confirmam a durabilidade da supressão virológica, a segurança e a eficácia de longo prazo da administração de CAB + RPV a cada 8 semanas (87% mantiveram RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) , oferecendo uma alternativa viável e menos frequente à terapia padrão de 4 semanas (86% mantiveram RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) para manter a supressão do HIV-1 em adultos.
The capsid revolution	Ian A. Taylor, <i>et al</i>	Revisão narrativa.	2023	A pesquisa sobre o capsídeo do HIV-1 gerou avanços significativos no desenvolvimento de novas terapias antirretrovirais. A aprovação de Lenacapavir marca o início de uma nova era na abordagem terapêutica para o HIV-1, com potencial para revolucionar o tratamento e a profilaxia da infecção. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para entender melhor os mecanismos moleculares, explorar possíveis efeitos adversos e otimizar a aplicação prática dessas descobertas.
Advances in long-acting slow effective release antiretroviral therapies for treatment and prevention of HIV infection	Mohammad Ullah Nayan, <i>et al</i>	Revisão narrativa.	2023	As terapias antirretrovirais de ação prolongada representam um avanço significativo no manejo e prevenção do HIV, oferecendo maior conveniência e adesão ao tratamento. Porém, melhorias ainda são necessárias para superar limitações técnicas e farmacológicas, ampliar o acesso e otimizar a experiência dos pacientes.

Highlights on the Development, Related Patents, and Prospects of Lenacapavir: The First-in-Class HIV-1 Capsid Inhibitor for the Treatment of Multi-Drug-Resistant HIV-1 Infection	Tafadzwa Dzinamarira, <i>et al</i>	Revisão narrativa.	2023	O Lenacapavir representa uma inovação no tratamento do HIV-1 multirresistente, oferecendo esperança para pacientes com opções terapêuticas limitadas. Seu mecanismo de ação exclusivo e perfil de longa duração marcam um avanço significativo. Todavia, são necessários estudos adicionais para explorar novas combinações terapêuticas, reduzir barreiras logísticas e avaliar seu impacto em populações específicas e em condições reais.
Lenacapavir: A Novel, Potent, and Selective First-in-Class Inhibitor of HIV-1 Capsid Function Exhibits Optimal Pharmacokinetic Properties for a Long-Acting Injectable Antiretroviral Agent	Raju Subramanian, <i>et al</i>	Estudo experimental	2023	O lenacapavir é um candidato promissor para terapias antirretrovirais de longa duração, oferecendo conveniência e eficácia sustentada. Suas propriedades farmacocinéticas permitem intervalos prolongados entre as doses, com potencial para melhorar a adesão ao tratamento e reduzir o estigma associado ao uso diário de medicamentos.
Perspectives on long-acting injectable HIV antiretroviral therapy at an alternative care site: a qualitative study of people with HIV experiencing substance use and/or housing instability	Laura Fletcher, <i>et al</i>	Estudo qualitativo.	2023	A implementação de ART-LA em locais alternativos tem potencial para melhorar a adesão ao tratamento e o engajamento no cuidado entre populações vulneráveis. No entanto, para garantir o sucesso dessas intervenções, é essencial abordar barreiras persistentes, como instabilidade habitacional e uso de substâncias, e fornecer suporte multifacetado. Os insights dos participantes ressaltam a importância de locais acessíveis e seguros, equipes de cuidado empáticas e flexibilidade operacional para promover a adesão e o engajamento contínuos.
Virological Failure After Switch to Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Injectable Therapy: An In-depth Analysis	Laura-Amanda Vallejo Aparicio, <i>et al</i>	Estudo observacional	2024	O estudo destacou que, embora a terapia injetável de longa duração tenha eficácia comprovada, a monitorização cuidadosa é essencial para identificar fatores de risco emergentes e evitar falhas terapêuticas. Recomenda-se uma abordagem clínica abrangente para pacientes que enfrentam desafios com essa terapia, incluindo monitoramento regular de níveis de drogas e avaliação de fatores que podem impactar a eficácia do tratamento.
Potential healthcare	Berend J. van Welzen, <i>et al</i>	Estudo análise de	2024	A implementação do regime CAB + RPV LA em hospitais do SNS espanhol não

resource use and associated costs of every 2 month injectable cabotegravir plus rilpivirine long-acting regimen implementation in the Spanish National Healthcare System compared to daily oral HIV treatments		custo-comparação.		resultaria em custos adicionais significativos relacionados ao uso de recursos de saúde e pode, inclusive, proporcionar uma redução de custos, uma média de €398 por paciente, mostrando-se uma alternativa economicamente viável em relação aos tratamentos orais diários
Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1	Miguel Ángel Calleja-Hernández, et al	Análise multicritério de decisão	2022	O regime de ação prolongada cabotegravir + rilpivirina é uma alternativa valiosa para o manejo do HIV- 1, proporcionando benefícios em adesão, resultados relatados pelos pacientes e potencial redução de estigma, com custo-efetividade dentro dos parâmetros aceitos. Isso o torna uma opção viável no contexto do sistema de saúde espanhol.

Fonte: Elaboração própria, 2024.

7 DISCUSSÃO

A análise dos 18 artigos selecionados para esta revisão de escopo revelou vários avanços significativos no uso dos antirretrovirais injetáveis de longa duração no tratamento do HIV. Questões como a eficácia e a segurança desses novos fármacos, sua percepção e aceitabilidade pelo público alvo, assim como a sua viabilidade de implementação em um cenário de saúde pública mais favorável, foram as principais destacadas pelos estudos analisados.

A eficácia clínica desses tipos de drogas é amplamente demonstrada nos estudos de Rizzardini, et al (2020), Chounta, et al (2022) e Overton, et al (2023). Os trabalhos enfatizam o impacto positivo da combinação de cabotegravir (CAB) – um inibidor da integrasse – e a rilpivirina (RPV) – um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa – na manutenção da supressão viral. Esses agentes, administrados por via intramuscular, apresentam níveis de eficácia comparáveis aos regimes orais diários em todos os estudos, representando uma alternativa promissora para melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos usuários.

O estudo de Overton et al. (2023), em particular realiza uma análise da eficácia comparada de dois esquemas terapêuticos de longa ação: o primeiro com doses a cada 4 semanas, e o segundo com doses a cada 8 semanas. Os resultados sugerem que ambos os esquemas foram igualmente eficazes na manutenção da supressão viral do HIV-1 em adultos, não apresentando diferenças significativas na eficácia clínica ao longo do período de acompanhamento. Isso demonstra ainda mais a versatilidade desses tratamentos, permitindo uma abordagem mais personalizada de acordo com as preferências e as necessidades individuais dos pacientes.

Além disso, a segurança do tratamento foi confirmada em estudos como o de Swindells, et al (2020) e de Orkin, et al (2020). Eventos adversos, geralmente leves e relacionados ao local de aplicação, como dor ou edema temporário foram relatados em 75% e 86% dos participantes em cada estudo, respectivamente, algo já esperado em virtude da metodologia empregada. Esses números tendiam a queda ao longo das aplicações mensais. Esse perfil

de segurança é crucial para aumentar a aceitação por parte dos pacientes, especialmente no caso de pessoas que enfrentam dificuldades com as terapias orais.

Esses estudos também indicam que o uso de terapias injetáveis pode ser uma solução eficaz para minimizar o desenvolvimento de resistência viral. Em pacientes com baixa adesão à TARV convencional, a resistência é uma consequência comum que compromete a eficácia do tratamento e limita as opções terapêuticas futuras. Ao substituir a necessidade de doses diárias pela administração bimestral, os antirretrovirais injetáveis oferecem uma alternativa mais robusta para manter a supressão viral consistente e reduzir as taxas de falha terapêutica.

Todavia, há sempre preocupações cercando os estudiosos acerca do assunto. Algumas delas, apontadas na revisão de Nayan, et al (2023) envolvem a própria farmacocinética das formulações, já que os volumes de injeção elevados e efeitos adversos locais poderiam agir como barreiras para a ampla aceitação dessas terapias. Além disso, houve também preocupação com a chamada "cauda farmacocinética", fenômeno que ocorre quando as concentrações séricas de formulações de longa duração, permanecem pequenas no organismo mesmo após a interrupção da sua administração. Isso aumentaria o risco de resistência ao medicamento, indo na contra mão de estudos anteriores.

O efeito prático disso pôde ser observado no estudo observacional de Aparicio, et al (2023), no qual avaliou detalhadamente os fatores clínicos, virológicos e farmacocinéticos associados à falha virológica em pacientes tratados com as injeções de CAB e RPV. Foi apontado que níveis plasmáticos baixos dessas formulações estavam associados com o desenvolvimento de resistência viral. Em três casos, os motivos para os baixos níveis de medicamentos foram atribuídos a problemas específicos, como questões farmacocinéticas ou técnicas de administração, evidenciando questões que ainda precisam ser aprimoradas.

Um dos pontos mais recorrentes nos artigos revisados é a elevada aceitabilidade dos tratamentos injetáveis entre os pacientes. Também nos estudos de Orkin, et al (2020) e Swindells, et al (2020) foi apontado que a redução na frequência de administrações melhora significativamente a experiência do paciente, aliviando o estresse associado à adesão diária. De

acordo com Slama, et al (2023) cerca de 74% das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) e 89% dos usuários de PrEP demonstraram interesse na terapia antirretroviral de longa ação. O que representa uma porcentagem considerável da população do estudo, demonstrando um interesse crescente dos usuários da TARV convencional por uma opção mais palatável nas suas percepções.

Em um ensaio clínico de fase 3 randomizado Orkin, et al (2020), realiza uma análise a respeito de regimes injetáveis de longa duração para a simplificação da terapia para pacientes com infecção pelo HIV-1. A conclusão foi que havia uma preferência pela terapia de longa duração em 91% dos participantes do ensaio. Apesar da amostra populacional utilizada não refletir a totalidade da população, esse resultado demonstra que ao menos em alguns casos os antirretrovirais de longa ação são uma opção mais interessante.

Populações marginalizadas e que sofrem com situação de vulnerabilidade habitacional e uso de substâncias também podem se beneficiar desse esquema terapêutico. Em um estudo observacional Christopoulos, et al (2023) constatou que injeções de CAB e RPV podem ser uma opção eficaz, especialmente para pessoas com desafios de adesão à terapia oral, incluindo aquelas com viremia detectável. Os resultados promissores dessa pesquisa indicam que essa abordagem tem potencial para alcançar supressão viral em populações marginalizadas.

Por outro lado, Fletcher, et al (2023) em seu estudo qualitativo analisou as perspectivas de PVHIV que enfrentam desafios como uso de substâncias e instabilidade habitacional sobre o uso de terapias. Foram avaliadas a viabilidade e aceitabilidade da administração dessas injeções em locais alternativos, fora das clínicas tradicionais. Locais de aplicação seguros e convenientes, como centros comunitários e abrigos, foram considerados preferíveis pelos participantes. Mostrando o potencial que locais alternativos de administração possuem de melhorar a adesão ao tratamento.

Evidências sugerem que essa modalidade terapêutica contribui para a diminuição de barreiras sociais, historicamente relacionadas à gestão do HIV, como apontada por Thoueille, et al (2021). Segundo a revisão, essas terapias oferecem benefícios significativos, como redução do estigma, maior adesão devido à menor frequência de administração e melhor privacidade para os pacientes.

Ademais, um novo agente com formulação de longa duração entrou em evidencia nos últimos anos, o lenacapavir (LEN), um inibidor de capsídeo de longa duração, o primeiro de sua classe, vem ganhando destaque desde a sua descoberta. Em um relatório de revisão científica Paik et al (2022) descreve o desenvolvimento, o grau de eficácia e segurança e a aprovação do medicamento na União Europeia. Essa nova descoberta abre um novo horizonte a ser explorado, já que não existem outras drogas com atuação direta sobre o capsídeo viral.

Este novo antirretroviral trouxe consigo não apenas sua versão por via oral, mas também uma versão injetável de administração semestral. Sendo ainda mais cômodo para os pacientes, pois seriam necessárias apenas duas injeções anuais para se obter o efeito terapêutico desejado. Isso representa um avanço significativo no tratamento do HIV-1, especialmente para pacientes com infecções multirresistentes, já que essa droga apresenta boa aceitação nesses indivíduos.

Em sua revisão narrativa, Taylor, et al (2023) revisa as descobertas científicas recentes sobre o papel do capsídeo do HIV-1 no ciclo de vida viral. O capsídeo do HIV-1, antes considerado apenas uma barreira física para o genoma viral, desempenha funções cruciais no ciclo de vida do HIV-1, incluindo transcrição reversa, importação nuclear e integração. A aprovação de LEN marca o início de uma nova era na abordagem terapêutica para o HIV-1, com potencial para revolucionar o tratamento e a profilaxia da infecção.

Suas propriedades como tratamento e profilaxia de longa duração são expostas nos artigos de Subramanian, et al (2023) e de Dzinamarira, et al (2023). Os resultados de ambos demostram a eficácia do LEN contra infecções multirresistentes e baixa incidência de mutações relacionadas à droga. Além disso, não foi identificado a resistência cruzada com outras classes de antirretrovirais devido ao seu mecanismo único de ação. O que tornaria esse fármaco uma excelente opção para paciente que apresentaram falha virológica com outros medicamentos.

A viabilidade de implantação dessa modalidade terapêutica foi analisada no estudo de modelagem econômica quantitativo de Parker, et al (2021). Ele avaliou a custo-efetividade do regime de ação prolongada com CAB + RPV de longa ação em comparação com a terapia antirretroviral oral combinada para o tratamento do HIV-1. A conclusão demonstra que o regime de ação prolongada

é uma boa opção custo-efetiva, oferecendo economia de gastos e ganhos em saúde. Além disso, constatou que uma abordagem com doses administradas por profissionais de saúde pode melhorar a adesão e reduzir a transmissão viral, apoiando metas globais de controle do HIV, como os objetivos 95-95-95 da UNAIDS.

Por fim, o custo-efetividade do uso de antirretrovirais de longa duração foi melhor analisado nos artigos de Welzen, et al (2024) e Hernández, et al (2024), ambos os estudos tomaram o Sistema nacional de saúde (SNS) para realizar sua análise. Enquanto o primeiro visou avaliar o impacto potencial no uso de recursos de saúde e nos custos associados à implementação do regime de CAB + RPV administrado a cada dois meses, em comparação aos antirretrovirais orais diários. O segundo deu enfoque na contribuição de valor desse mesmo regime de ação prolongada comparado aos regimes orais diários recomendados, na sua eficácia, seu impacto no sistema de saúde, e melhorias na qualidade de vida.

A conclusão de ambos é que implementação do regime CAB + RPV de longa ação em hospitais do SNS espanhol é uma opção viável. O regime além de proporcionando benefícios em adesão, resultados relatados pelos pacientes e potencial redução de estigma. Também não acarretaria em custos adicionais significativos relacionados ao uso de recursos de saúde e pode, inclusive, proporcionar uma redução de custos por paciente para a rede de saúde pública.

Apesar desses resultados, ainda não se pode estabelecer tal relação de custo efetividade no contexto de saúde pública no Brasil. Inúmeros fatores interferem na chegada desses mesmos resultados, tais como o tamanho da população envolvida, a precariedade dos recursos públicos sanitários, o grau de riqueza de cada país. Além da própria questão logística de produção, armazenamento e distribuição dos medicamentos pelo território nacional brasileiro.

8 CONCLUSÕES

Foi possível verificar que o uso de antirretrovirais de longa duração apresentam inúmeras vantagens em relação aos regimes orais convencionais. Destacam-se a alta eficácia clínica, maior chance de adesão e perfil de segurança favorável. Além disso, essa modalidade se mostrou promissora na redução do estigma social e no aumento da qualidade de vida das PVHIV.

Os resultados reforçaram que a combinação de CAB e RPV é eficaz na manutenção da supressão viral, oferecendo opções flexíveis de administração a cada quatro ou oito semanas. Essa flexibilidade, aliada à segurança das formulações demonstrada nos estudos clínicos, proporciona uma alternativa que supera as limitações do regime oral diário, especialmente em pacientes com baixa adesão. Além disso, a perspectiva de introdução de novos agentes como o LEN amplia ainda mais o horizonte terapêutico, incluindo pacientes com infecções multirresistentes a outros fármacos.

A aceitação desse tipo de tratamento pelos pacientes foi amplamente documentada, com alta preferência por parte daqueles que participaram de ensaios clínicos. Essa abordagem não apenas reduz a frequência de administração, mas também minimiza barreiras logísticas e sociais, facilitando a adesão à terapia. Contudo, também foram apontados desafios importantes, como o fenômeno da cauda farmacocinética, que pode aumentar o risco de resistência, e a necessidade de infraestrutura e treinamento específicos para sua implementação.

No contexto brasileiro, a viabilidade econômica e logística da implementação dos antirretrovirais injetáveis de longa duração requer maior investigação. Embora estudos internacionais indiquem a custo-efetividade dessa abordagem, e das negociações do Ministério da saúde com organizações governamentais para a incorporação do CAB como profilaxia pré exposição, é necessário considerar as especificidades do Sistema Único de Saúde (SUS), como a grande extensão territorial, recursos limitados e população diversificada. Dessa forma, políticas públicas sólidas e estudos de campo serão cruciais para avaliar sua adoção em larga escala no país.

Os antirretrovirais injetáveis de longa duração representam um marco significativo na evolução do tratamento do HIV, com potencial para melhorar substancialmente a adesão, a qualidade de vida e os desfechos clínicos dos pacientes. No entanto, para que sua implementação se concretize no Brasil, é imprescindível um planejamento mais elaborado nos aspectos logísticos, financeiros e sociais, garantindo que essa inovação esteja acessível às populações mais vulneráveis.

É necessário a realização de novos estudos que contemplem a possível implementação desses antirretrovirais de longa duração no contexto de saúde pública brasileiro. Além de ser de suma importância a condução de novos ensaios clínicos que reflitam a população do país, com todos os seus desafios sociais específicos, variabilidade étnica e cultural e as questões logísticas únicas.

9 REFERÊNCIAS

APARICIO, Laura-amanda Vallejo et al. **Potential healthcare resource use and associated costs of every 2 month injectable cabotegravir plus rilpivirine long-acting regimen implementation in the Spanish National Healthcare System compared to daily oral HIV treatments**. Viena, Áustria: BMC Infectious Diseases, 2024. 1 - 9 p.

BANDERA, Alessandra. **Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance**. Science direct, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/current-opinion-in-pharmacology>. Acesso em 20, jul. 2024.

BOCCUTO, Fabiola et al. **Cardiovascular Risk in HIV Patients: Ageing Analysis of the Involved Genes**. Catanzaro, Itália: MDPI, 2024. 1 - 30 p.

BRASIL. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis: HIV e aids, O que é?. Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/sintomas-transmissao-e-prevencao-nat-hiv>. Acesso em: 09 out. 2024.

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 et al. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo hiv em adultos e crianças**. 4. ed. Brasília - DF, 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde et al. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para: manejo da infecção pelo hiv em adultos**. 1. ed. Brasília - DF, 2024.

BRITES, Carlos et al. **A era dos inibidores da integrase: o novo padrão ouro para terapia antirretroviral**. 2. ed, 2016. 57 - 62 p. v. 2.

BROJAN, Lucas Eduardo Fedaracz et al. **Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. Curitiba - PR: Einstein (São Paulo)., 2020. 1 - 7 p.

CHOUNTA, Vasiliki et al. **Indirect comparison of 48-week efficacy and safety of long-acting cabotegravir and rilpivirine maintenance every 8 weeks with daily oral standard of care antiretroviral therapy in participants with virologically suppressed HIV-1-infection**. Brentford, UK: BMC Infectious Diseases, 2022. 1 -10 p.

CHRISTOPOULOS, Katerina A. et al. **First Demonstration Project of Long-Acting Injectable Antiretroviral Therapy for Persons With and Without Detectable Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia in an Urban HIV Clinic**. San Francisco - CA: Clinical Infectious Diseases MAJOR ARTICLE, 2023. 645 - 651 p.

COSTA, Jessica. **Adherence to antiretroviral therapy for HIV in the context of chronic illness behaviors**. JIAS, v. 21, n. 1, 2018.

DZINAMARIRA, Tafadzwa et al. **Highlights on the Development, Related Patents, and Prospects of Lenacapavir: The First-in-Class HIV-1 Capsid Inhibitor for the Treatment of Multi-Drug-Resistant HIV-1 Infection**. MDPI, 2023. 1 - 16 p.

EISINGER, Robert. **HIV viral load and transmissibility of HIV infection: Undetectable equals untransmittable**. JAMA, v. 321, n. 5, p. 451-452, 2019.

FERREIRA, Roberta Costa Santos et al. **Hiv: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas**. Maceió – AL: Quim. Nova, 2010. 1743 - 1755 p. v. 33.

FLETCHER, Laura et al. **Perspectives on long-acting injectable HIV antiretroviral therapy at an alternative care site: a qualitative study of people with HIV experiencing substance use and/or housing instability**. Harm Reduction Journal, 2023. 1 - 8 p.

GANDHI, Rajesh. **Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel.** JAMA, v. 324, n, 16, p. 1651-1669, 2023.

GREENE, Warner C. et al. **A history of AIDS: Looking back to see ahead.** San Francisco - CA: European Journal of Immunology, 2007. 94 - 102 p. v. 37.

HERNÁNDEZ, Miguel Ángel Calleja et al. **Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1.** 4. ed. Sevilla, Espanha: Farmacia Hospitalaria, 2022. 208 - 214 p. v. 46.

HIV: sintomas, transmissão e prevenção. Fio Cruz, 2022. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/sintomas-transmissao-e-prevencao-nat-hiv>. Acesso em: 08 out. 2024.

NAYAN, Mohammad Ullah et al. **Advances in long-acting slow effective release antiretroviral therapies for treatment and prevention of HIV infection.** Local: Elsevier, 2023. 1 - 21 p.

ORKIN, C. et al. **Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection.** London - UK: The New England Journal of Medicine, 2020. 1124 - 1135 p.

OVERTON, Edgar T. et al. **Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study.** Durham, NC, USA: Clinical Infectious Diseases, 2023. 1646- 1654 p.

PAIK, Julia et al. **Lenacapavir: First Approval.** Auckland, New Zealand: Springer Nature, 2022. 1499–1504 p.

PARKER, Ben et al. **Cost-effectiveness of the long-acting regimen cabotegravir plus rilpivirine for the treatment of HIV-1 and its potential impact on adherence and viral transmission: A modelling study.** Boston, USA: PLOS ONE, 2021. 1499–1504 p.

PATEL, Pragna. **Estimating per-act HIV transmission risk: A systematic review.** 2020. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195215/. Acesso em: 29, jun. 2024.

POURCHER, Valérie. **Comorbidities in people living with HIV: An epidemiologic and economic analysis using a claims database in France.** PLoS One, 2020; 15(12): e0243529.

RIZZARDINI, Giuliano et al. **Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials.** 4. ed. Milan: Clinical Science, 2020. 498 - 506 p. v. 85.

SLAMA, Laurence et al. **Injectable long-acting antiretroviral for HIV treatment and prevention: perspectives of potential users.** Paris - France: BMC Infectious Diseases, 2023. 1 - 9 p.

SUBRAMANIAN, Raju et al. **Lenacapavir: A Novel, Potent, and Selective First-in-Class Inhibitor of HIV 1 Capsid Function Exhibits Optimal Pharmacokinetic Properties for a Long-Acting Injectable Antiretroviral Agent.** Farmacêutica Molecular, 2023. 6213-6225 p.

SWINDELLS, S. et al. **Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression.** Omaha, Nebraska: The New England Journal of Medicine, 2020. 1112 - 1123 p.

TAYLOR, Ian A. et al. **The capsid revolution.** London - UK: Journal of Molecular Cell Biology, 2023. 1 - 11 p.

THOUEILLE, Paul et al. **Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection.** J Antimicrob Chemother, 2021. 290 -302 p.

WELZEN, Berend J. Van et al. **Virological Failure After Switch to Long- Acting Cabotegravir and Rilpivirine Injectable Therapy: An In-depth Analysis.** Clinical Infectious Diseases MAJOR ARTICLE, 2024. 189 - 195 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach.** 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Acessado em: 20, jul. 2024.