

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Pedro Paulo Melo Mendes

Os Avanços da Pesquisa Clínica com Antirretrovirais: estudos clínicos com dolutegravir

Rio de Janeiro

2022

PEDRO PAULO MELO MENDES

**OS AVANÇOS DA PESQUISA CLÍNICA COM
ANTIRRETROVIRAIS: ESTUDOS CLÍNICOS COM
DOLUTEGRAVIR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariana Martins
Gomes Pinheiro

Rio de Janeiro
2022

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Karina Barbosa dos Santos – CRB7 6212

M538a Mendes, Pedro Paulo Melo
Os avanços da pesquisa clínica com antirretrovirais: ensaios clínicos com dolutegravir / Pedro Paulo Melo Mendes - Rio de Janeiro, 2022.
46 f.

Orientação: Mariana Martins Gomes Pinheiro.
Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Pesquisa Clínica. 2. Dolutegravir. 3. HIV. I. Pinheiro, Mariana Martins Gomes, **orient.** II. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

CDU 615

PEDRO PAULO MELO MENDES

**OS AVANÇOS DA PESQUISA CLÍNICA COM ANTIRRETROVIRAIS:
ENSAIOS CLÍNICOS COM DOLUTEGRAVIR**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial para
a obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovado em: 19/01/2023.

Banca Examinadora



gov.br

Documento assinado digitalmente

MARIANA MARTINS GOMES PINHEIRO

Data: 27/01/2023 11:03:47-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro
(Orientadora – IFRJ / *Campus* Realengo)

gov.br

Documento assinado digitalmente

ALINE DAMICO DE AZEVEDO

Data: 20/01/2023 23:51:07-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profª Drª Aline Damico de Azevedo
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)



Profª Drª Anne Caroline Candido Gomes
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Rio de Janeiro
2023

AGRADECIMENTOS

Neste momento gostaria de agradecer primeiramente à Deus, já quem sem Ele nada disto seria possível. Minha eterna gratidão à “Papai do Céu” por me dar forças para seguir em frente e chegar à este momento.

Uma pessoa que certamente eu não poderia deixar de agradecer em especial é minha mãe - dona Terezinha. Uma nordestina que chegou ao Rio de Janeiro com apenas 15 anos de idade, que lutou e deu absolutamente tudo de si pela criação dos seus filhos. Que mesmo nos momentos mais difíceis soube dar amor e ensinamentos. Eu sei que não seria metade do que sou hoje sem essa grande mulher que sempre me apoiou.

Agradeço também especialmente ao meu companheiro Fellipe. Que mesmo sendo chato, me deu todo apoio que eu precisei mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigado pela nossa família.

Agradeço também à minha família, meu padrasto Edmar, minha irmã Thalita, meu sobrinho Klaus, meus tios Vítor e Joilda (meus segundos pais), minha prima e irmã Eduarda e meu primo e afilhado Roberto. Muito obrigado por serem a minha base.

Agradeço imensamente minha orientadora Prof^a Mariana Martins Gomes Pinheiro pela paciência, auxílio e conversa nesse momento final da graduação. Que mesmo nos momentos que eu fraquejei, vinha com palavras de ânimo e que acreditou no meu trabalho.

Agradeço imensamente à todos os meus amigos que convivi ao longo destes anos. Não vou citar o nome de cada um pois não me perdoaria em esquecer o nome de quem quer que seja. Vocês foram luz, risadas (e também um pouco de estresse) nestes anos, e sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Não existe possibilidade de questionar o quanto eu sou grato à todos e de como esse momento só foi possível graças à amizade e contribuição da minha família, amigos e professores. Vocês sempre estarão em meu coração.

Muito obrigado!

MENDES, Pedro Paulo Melo. Os Avanços da Pesquisa Clínica com Antirretrovirais: estudos clínicos com dolutegravir. 46f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

A pesquisa clínica, ensaios clínicos ou estudos clínicos constitui um processo vital no desenvolvimento de fármacos, vacinas e outros produtos para saúde, uma vez que a partir dela é possível criar uma terapia ou aperfeiçoar uma já existente para incorporação na prática cotidiana a qual se destina em diversos serviços de saúde ao redor do globo terrestre. Com o surgimento dos primeiros casos de HIV/SIDA, houve uma corrida global para o desenvolvimento de uma terapia eficaz que tratasse os doentes de uma doença até então desconhecida, fatal e sem tratamento disponível. A partir de 1987 com a aprovação do primeiro fármaco com propriedade antirretroviral (ARV) – a zidovudina, o mundo se viu de frente à uma nova classe de fármacos que possibilitava a recuperação de uma doença tida como “sentença de morte”. Hoje, mais de 30 anos depois da aprovação deste primeiro fármaco, existem mais de 50 drogas aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento de indivíduos em quadro de HIV/SIDA – dentre eles, o dolutegravir. Conquista essa que só foi possível graças aos resultados obtidos nos estudos clínicos conduzidos para avaliação de eficácia e segurança destas drogas, além da eterna contribuição dos voluntários de pesquisa que contribuíram para o alcance destes resultados. O presente trabalho ressaltou, através dos ensaios clínicos discutidos, não somente a não-inferioridade em relação à outros ARVs, como também a segurança e a eficácia do dolutegravir em diferentes faixas etárias.

Palavras-chave: HIV. SIDA. Pesquisa Clínica. Antirretrovirais. Dolutegravir

MENDES, Pedro Paulo Melo. Advances in Clinical Research with Antiretrovirals: clinical trials with dolutegravir. 46f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

Clinical research, clinical trials or clinical studies constitute a vital process in the development of drugs, vaccines and other healthcare products, since from it is possible to create a therapy or improve an existing one for incorporation into the daily practice for which it is intended. in various health services around the globe. With the emergence of the first cases of HIV/AIDS, there was a global race to develop an effective therapy that would treat patients with a hitherto unknown, fatal disease with no available treatment. From 1987 with the approval of the first drug with antiretroviral (ART) properties – zidovudine, the world found itself facing a new class of drugs that made it possible to recover from a disease considered a “death sentence”. Today, more than 30 years after the approval of this first drug, there are more than 50 drugs approved by the FDA (Food and Drug Administration) for the treatment of individuals with HIV/AIDS – among them, dolutegravir. This achievement was only possible thanks to the results obtained from clinical studies conducted to evaluate the efficacy and safety of these drugs, in addition to the eternal contribution of research volunteers who contributed to the achievement of these results. The present work highlighted, through the clinical trials discussed, not only the non-inferiority in relation to other ARVs, but also the safety and efficacy of dolutegravir in different age groups.

Key words: HIV, AIDS, Clinical Trials, Antiretroviral, Dolutegravir

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CCR-5	Receptor CC-quimiocina tipo 5
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CV	Carga Viral
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSMB	Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança
DTG	Dolutegravir
FDA	Agência Regulatória Norte-americana de Medicamentos
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IF	Inibidor de Fusão
INI	Inibidor de Integrase
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleotídeo
ONG	Organização não-governamental
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/SIDA
RNA	Ácido ribonucleico
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SUS	Sistema Único de Saúde

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tribunal Internacional de Nuremberg

Figura 2. Fluxo de desenvolvimento de uma nova molécula

Figura 3. Estrutura do Vírus HIV

Figura 4. Ciclo de infecção pelo vírus HIV

Figura 5. Viremia plasmática, contagem de células TCD4+ no sangue e estágios clínicos

Figura 6. Estrutura química do dolutegravir

Figura 7. Mecanismo de ação do dolutegravir

Figura 8. Estrutura química do raltegravir

Figura 9. Estrutura química do elvitegravir

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos antretrovirais disponibilizados pelo SUS

Tabela 2. Quantidade de artigos selecionados em relação aos anos de publicação no levantamento realizado

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Quantitativos de trabalhos selecionados por base de dados

Gráfico 2. Modos de estudo do dolutegravir nos artigos selecionados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 PESQUISA CLÍNICA.....	11
1.1.1 O PROCESSO DE PESQUISA CLÍNICA.....	12
1.2 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E O VÍRUS HIV.....	14
1.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	18
1.4 PESQUISA CLÍNICA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS.....	21
1.5 DOLUTEGRAVIR.....	24
1.6 OBJETIVOS	27
1.6.1 OBJETIVO GERAL.....	27
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
1.7 METODOLOGIA	28
2 DESENVOLVIMENTO	28
2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
2.2 ENSAIOS CLÍNICOS COM DOLUTEGRAVIR	30
2.2.1 ESTUDO VIKING-3	31
2.2.2 ESTUDO MONCAY	32
2.2.3 ESTUDO DOLAM – Análise de 24 ^a Semana.....	34
2.2.4 ESTUDO IMPAACT P1093	35
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

1.1 PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica, também chamada de ensaios ou estudos clínicos, consiste em qualquer investigação com base científica que é realizada em seres humanos com o intuito de descobrir e/ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e outros possíveis efeitos dos produtos investigados, sejam estes de origem biológica ou sintética, além de avaliar sua eficácia e segurança (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

É um processo de vital importância para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, possibilitando inclusive a descoberta de novas opções terapêuticas bem como a sua prevenção (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

O primeiro ensaio clínico publicado e que resultou algum benefício aos participantes envolvidos na pesquisa foi realizado em 1747 e conduzido por Lind (um médico da Marinha Real Britânica). Neste estudo o escorbuto, quadro clínico em que há uma deficiência de ácido ascórbico (vitamina C), foi avaliado sendo constatado pelo médico que a administração de frutas cítricas aos pacientes resultava em rápida recuperação clínica (LIMA *et al*, 2003).

Até a primeira metade do século XX, os estudos clínicos envolvendo seres humanos eram realizados em sua maioria de forma empírica. Há registros da realização em larga escala de estudos conduzidos por profissionais médicos em populações vulneráveis na Segunda Guerra Mundial, como prisioneiros de guerra, onde estes claramente não possuíam poder de fornecer o seu consentimento para participação nas pesquisas (SILVA, 2007).

Por conta das atrocidades e inúmeros crimes cometidas neste período, houve a necessidade da elaboração de um documento que trouxesse normas e preceitos para a condução da pesquisa clínica envolvendo seres humanos. E assim em 1947, o Tribunal Internacional de Nuremberg elaborou o chamado Código de Nuremberg que dentre outros pontos, destaca o princípio do consentimento voluntário do participante de pesquisa (Figura 1) (JADOSKI *et al*, 2017).

Figura 1 – Tribunal Internacional de Nuremberg



Fonte: SOUSA, 2021.

Ao longo das décadas, os documentos existentes sofreram atualizações e outros foram elaborados por conselhos internacionais de forma a aperfeiçoar e assegurar o bem-estar dos participantes da pesquisa clínica. Paralelamente a isto, cada país estabeleceu suas próprias regulamentações para fiscalização e monitoramento de estudos clínicos conduzidos em seus territórios (JADOSKI *et al*, 2017).

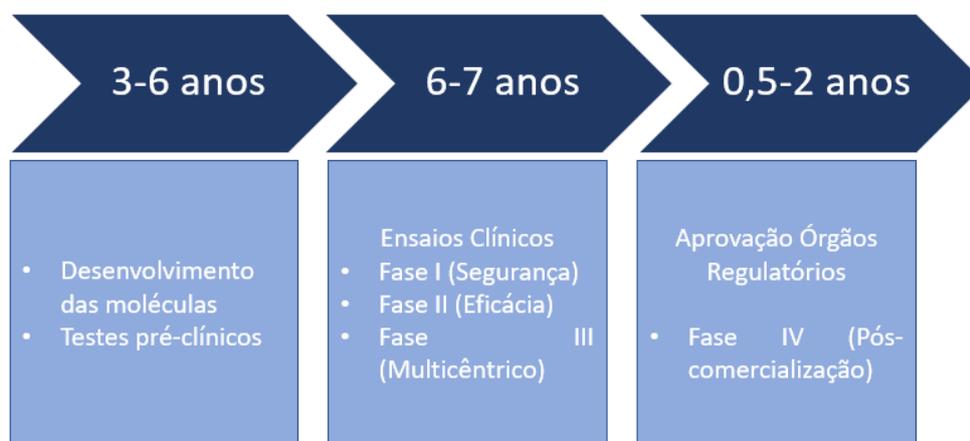
No Brasil, todas as pesquisas clínicas devem passar por uma avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição em que a pesquisa está sendo realizada, e se necessário, pode haver uma segunda avaliação realizada pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). A aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também se torna necessária em casos em que as pesquisas envolvam substâncias bioativas com potencial de se tornarem medicamentos e produtos para a saúde que necessitem de autorização para importação (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

1.1.1 O PROCESSO DE PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica é um processo constituído de quatro fases: I, II, III e IV. Contudo, para que o produto investigacional seja objeto de estudo da pesquisa clínica, ele deve ter sido previamente aprovado nos testes pré-clínicos. Tais testes pré-

clínicos realizados por profissionais de pesquisa, incluindo farmacêuticos, em laboratórios de universidades e/ou indústrias farmacêuticas, avaliam *in vitro* e em cobaias os aspectos relativos à margem de segurança antes da testagem em seres humanos (Figura 2) (DAVID, 2018).

Figura 2 – Fluxo de desenvolvimento de uma nova molécula



Fonte: MARQUES, 2014 (adaptado)

Os estudos de Fase I compreendem a primeira etapa de estudo com o fármaco investigacional administrado em um grupo de poucos voluntários saudáveis (20 a 100 indivíduos). Nesta fase que geralmente dura alguns meses, será determinada a dose e a periodicidade da administração e avaliadas a segurança e a toxicidade do produto investigacional (LIMA *et al*, 2003).

Nos estudos de Fase II, os testes consideram os voluntários com a patologia ou condição no qual o estudo com o fármaco investigacional está sendo conduzido. Esta fase pode durar até 2 anos e contar com um número maior de participantes comparado anterior (300 ou mais indivíduos), onde não somente a segurança é avaliada como também a eficácia deste novo candidato a medicamento (DAVID, 2018).

Já os estudos de Fase III irão contar com milhares de voluntários (de 1.000 a 10.000 indivíduos) com a enfermidade de interesse, onde a droga experimental geralmente será comparada com medicamentos indicados já existentes e recomendados para a patologia em questão e/ou placebo. Essa fase pode durar de

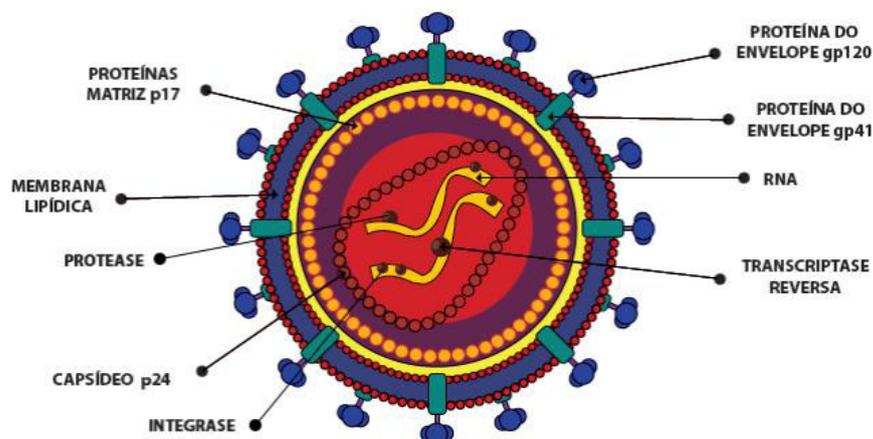
1 a 4 anos e tem como objetivos obter maiores informações sobre segurança, eficácia e possíveis interações com outros fármacos. A análise desses dados poderá levar a aprovação para uso terapêutico e ao registro deste então novo medicamento pelas autoridades regulatórias e sanitárias (DAVID, 2018).

Os estudos de Fase IV, também denominados de “Estudos Pós-Registro”, irão contar com um número significativo de participantes e visam ampliar as avaliações de segurança através de farmacovigilância e farmacoepidemiologia (LIMA *et al*, 2003).

1.2 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E O VÍRUS HIV

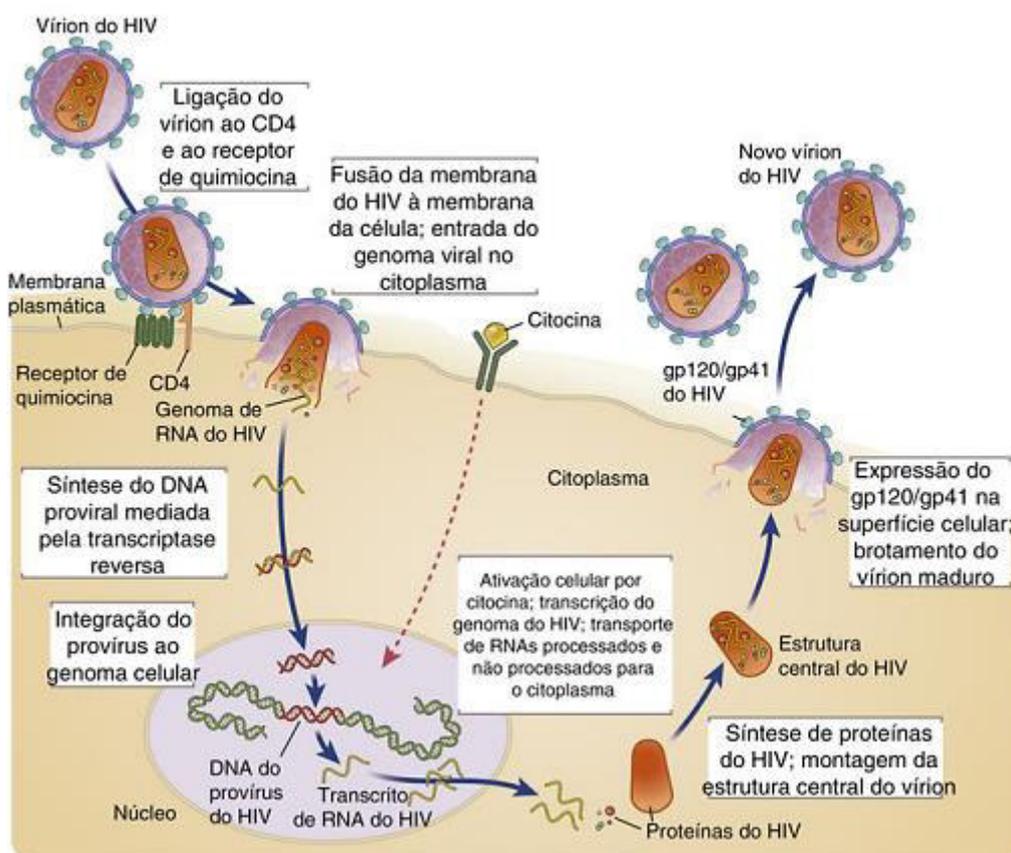
O vírus HIV, agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), é um tipo de vírus de RNA pertencente à família dos retrovírus (Figura 3). Este vírus possui como alvo os linfócitos TCD4⁺, constituintes do sistema imunológico. Os linfócitos T são células de defesa que agem memorizando, reconhecendo e destruindo os agentes patógenos invasores do organismo. O HIV é capaz de alterar a função dos linfócitos T, tornando o corpo mais vulnerável às infecções oportunistas e o desenvolvimento de neoplasias (RACHID; SCHECHTER, 2017; LACERDA *et al*, 2019).

Figura 3 – Estrutura do vírus HIV.



O ciclo viral do HIV se inicia quando a partícula viral se liga aos receptores de quimiocina presentes na membrana do linfócito TCD4⁺ resultando no processo de fusão do vírus à membrana celular. Em seguida, ocorre o desnudamento da estrutura do capsídeo onde o RNA viral é liberado no citoplasma da célula do hospedeiro, e graças à ação da transcriptase reversa, este RNA então é convertido em DNA viral. O DNA viral é carregado ao núcleo da célula hospedeira, e através da enzima integrase o material viral é incorporado ao genoma celular que é transcrito pelo maquinário da célula infectada replicando os componentes virais. Com todos os constituintes produzidos, os materiais virais são levados novamente à membrana celular e novas partículas virais são liberadas por brotamento e capazes de infectar outras células do indivíduo (Figura 4) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

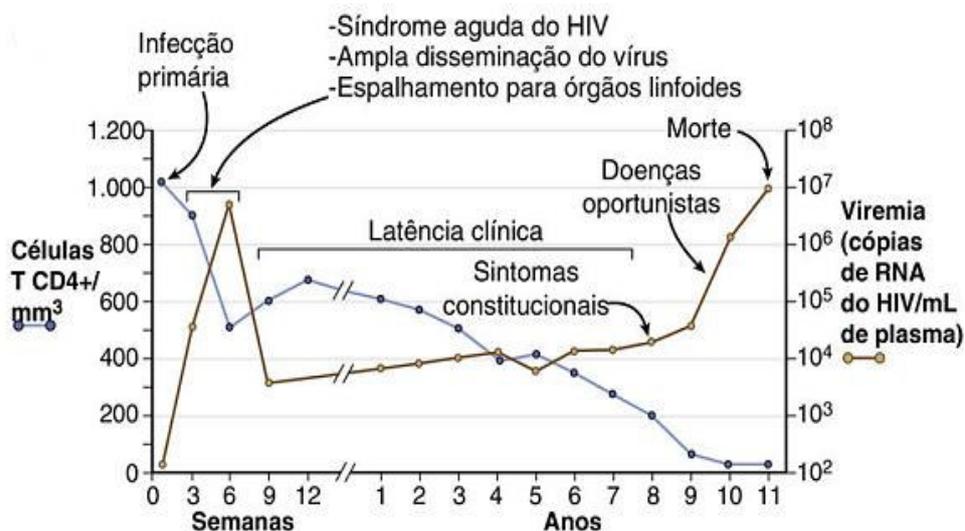
Figura 4 – Ciclo de infecção pelo vírus HIV.



Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019.

A patogênese da infecção pelo HIV pode ser dividida em duas fases: aguda e crônica. Na fase aguda, que dura entre 3 a 6 semanas, a infecção das células TCD4⁺ e a consequente redução na contagem das mesmas, associada à um pico na concentração viral plasmática resultam em uma resposta do sistema imune que controla parcialmente a infecção e a produção viral, entrando assim em um período de latência clínica. Já na fase crônica, esse controle parcial reflete uma queda da carga viral e manutenção do sistema imune do indivíduo que se mantém apto para lidar com a maioria das infecções por microrganismos oportunistas. No entanto o vírus permanece ativo e contido no interior de tecidos linfoides. Eventualmente, ao longo de um período de anos, o ciclo contínuo de infecção pelo vírus e morte de células TCD4⁺ resulta em um grave comprometimento do sistema imune e elevação da carga viral, ocasiona o aparecimento de doenças oportunistas que podem levar o indivíduo infectado à morte (Figura 5) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Figura 5 – Viremia plasmática, contagem de células TCD4⁺ no sangue e estágios clínicos.



Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019.

A transmissão do vírus HIV de um indivíduo para outro pode ocorrer através de relação sexual sem o uso de preservativos; de transmissão vertical, ou seja, *in utero* ou durante o parto; do aleitamento materno; da transfusão de sangue ou do compartilhamento de seringas e outros materiais perfuro-cortantes contaminados (CAMINHA *et al*, 2022).

Os primeiros casos de SIDA datam do final da década de 1970, sendo que a infecção só recebeu a sua devida nomenclatura em 1981. Os estudos que levaram a sua definição foram iniciados após o surgimento de vários casos de sarcoma de Kaposi e pneumonia pelo *Pneumocistis carinii* em pacientes homossexuais masculinos. Doenças essas já conhecidas por seu acometimento em indivíduos idosos e pacientes com câncer em estágio avançado, ou seja, sujeitos a alto grau de comprometimento do sistema imune (SOUZA; STORPIRTIS, 2004; SOUTO, 2004).

O isolamento do vírus HIV em 1983 pelos cientistas franceses Françoise Barre-Sinoussi e Luc Montagniere e a identificação da responsabilidade etiológica do mesmo em 1984, possibilitou o desenvolvimento de testes diagnósticos e medicamentos para combate à SIDA. Neste período também marcado pelo aumento no número de casos ao redor do mundo, a necessidade global por uma terapia eficiente que tratasse os infectados fez com que as indústrias farmacêuticas investissem recursos no desenvolvimento e pesquisa de novas drogas (GOLDANI, 2009; CEZAR; DRAGANOV, 2015).

No Brasil, os primeiros casos de SIDA foram observados no início da década de 1980. Nesta época, houve uma grande mobilização em que profissionais de saúde tentavam encontrar respostas para esta nova patologia, mas sem sucesso. Alguns médicos que se tornariam posteriormente especialistas em SIDA referem terem tomado conhecimento da doença através de publicações da imprensa leiga devido à escassez de trabalhos científicos publicados sobre o tema nesse período (CEZAR; DRAGANOV, 2015; TEODORESCU; TEIXEIRA, 2015).

O Brasil identificou desde o início da epidemia (1980) até junho de 2021, um total de 1.045.355 casos de SIDA, com maior concentração nas regiões Sudeste (50,60%) e Sul (19,78%). As regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste correspondem a 16,47%, 6,91% e 6,24% do total de casos, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

No contexto de HIV e SIDA vale ressaltar que possuem significados diferentes, pois muitas vezes os soropositivos vivem sem assintomáticos por não desenvolverem a SIDA. A SIDA é considerada do ponto de vista clínico quando o indivíduo infectado apresenta um grave comprometimento do sistema imune, tornando-se mais

vulnerável às infecções oportunistas e outras condições clínicas que podem resultar em sequelas graves, inclusive ao óbito. Esse cenário pode ocorrer devido a diversos fatores, como o não conhecimento de ser soropositivo ou pela não adesão ao tratamento antirretroviral e/ou seu uso inadequado (RACHID; SCHECHTER, 2017; LACERDA *et al*, 2019).

A alta mortalidade por HIV/SIDA observada nos anos iniciais da epidemia de HIV/SIDA diminuiu consideravelmente ao longo dos anos devido o desenvolvimento e tratamento com novos medicamentos e a ampla disponibilidade de terapia antirretroviral, fazendo com que o indivíduo portador do vírus HIV possa ter uma melhor qualidade de vida (DOS SANTOS, 2021; CAMPOS *et al*, 2022).

1.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O conhecimento sobre a dinâmica viral do HIV possibilitou que em 1987, fosse aprovado pela agência norte-americana de controle sobre produtos farmacêuticos, a FDA (Food and Drug Administration) o primeiro fármaco com atividade antirretroviral. Em 1964, o laboratório GlaxoSmithKline[®] sintetizou a zidovudina (AZT) registrada como medicamento Retrovir[®]. A princípio a zidovudina era estudada como uma molécula com potencial anticancerígeno. Entretanto, após ensaio clínico foi verificada sua ação supressora da replicação do vírus do HIV (SOUZA; STORPIRTIS, 2004; JOTA, 2011).

Os estudos apontaram o AZT como fármaco capaz de inibir uma enzima chave na replicação do vírus HIV, a transcriptase reversa. A partir desses achados, a mesma enzima foi alvo farmacológico explorado para o desenvolvimento e lançamento dos fármacos que vieram em seguida ao AZT. Em 1991 ocorreu o lançamento da Didanosina (Videx[®]), e em 1992 a zalcitabina (Hivid[®]) (JOTA, 2011).

Até meados dos anos 90, a monoterapia com o AZT seguida da terapia dupla eram as únicas opções de tratamento, porém de alto custo, o que limitava a adesão dos pacientes ao tratamento. Em 1995 após a aprovação da lamivudina e em associação com zidovudina, ambos análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRN) e um inibidor da transcriptase reversa não análogo de

nucleosídeo (ITRNN) surge o primeiro esquema terapêutico oficialmente recomendado para controle do HIV (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2018).

No Brasil, a mobilização popular e a pressão das organizações não governamentais (ONGs) levaram a promulgação da Lei nº 9.313 de 13 de novembro de 1996 que garantia a distribuição gratuita e universal de medicamentos antirretrovirais aos portadores de HIV e pacientes com SIDA, assegurando assim um tratamento igualitário para toda a sociedade. Dentre os países em desenvolvimento, o Brasil foi o pioneiro na distribuição gratuita pela rede pública de saúde. A resposta brasileira à epidemia de SIDA é reputada como bem-sucedida, com seu caráter amplo, que envolveu prevenção, tratamento e respeito com os seres humanos (BRASIL, 1996; CEZAR; DRAGANOV, 2015; DIAS *et al*, 2020).

Através dos estudos e pesquisas conduzidos com o vírus HIV por laboratórios e instituições ao redor do mundo, tomou-se o conhecimento de outras enzimas e sítios que podem atuar como potencial alvo farmacológico de medicamentos antirretrovirais. Com isso, outras classes farmacológicas foram desenvolvidas de forma a contornar o rápido aparecimento de resistência (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza 22 medicamentos, através de 34 apresentações farmacêuticas para o controle da infecção pelo HIV, distribuídos em seis classes farmacológicas: 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 de protease (IP), que agem impedindo a enzima que fragmenta as proteínas virais sintetizadas na célula hospedeira; inibidores de integrase (INI), que atuam inibindo a enzima que integra o DNA viral obtido através da transcriptase reversa no DNA da célula infectada; inibidor de fusão (IF), que impede a fusão da membrana viral com a membrana celular humana; e inibidor do receptor CC-quimiocina 5 (CCR5), que inibe a proteína de membrana, que se liga ao HIV e não permite a infecção na célula (Tabela 1) (BROJAN *et al*, 2020).

Tabela 1 - Medicamentos antirretrovirais disponibilizados pelo SUS

Item	Medicamento Antirretroviral (ARV)	Classe Farmacológica	Apresentação Farmacêutica
1	Abacavir (ABC)	ITRN	Comprimido revestido 300mg
2			Frasco, solução oral 20mg/mL
3	Atazanavir (ATV)	IP	Cápsula gelatinosa dura 300mg
4 a 7	Darunavir (DRV)	IP	Comprimido revestido 75mg, 150mg, 600mg e 800 mg
8	Dolutegravir (DTG)	INI	Comprimido revestido 50mg
9	Efavirenz (EFZ)	ITRNN	Cápsula gelatinosa dura 200mg
10			Comprimido revestido 600mg
11			Frasco, solução oral 30mg/mL
12	Enfuvirtida (T-20)	IF	Conjunto Frasco-Ampola, pó liofilizado injetável 90mg/mL
13 e 14	Etravirina (ETR)	ITRNN	Comprimido revestido 100mg e 200mg
15	Lamivudina (3TC)	ITRN	Comprimido revestido 150mg
16			Frasco, solução oral de 10mg/mL
17	Lopinavir + Ritonavir (LPV /r)	IP + IP	Comprimido revestido 100mg + 25mg
18			Frasco 80mg/mL + 20mg/mL
19	Maraviroque (MVQ)	IF	Comprimido revestido 150mg
20	Nevirapina (NVP)	ITRNN	Comprimido simples 200mg
21			Frasco, suspensão oral 50mg/mL – Frasco com 100mL
22	Raltegravir (RAL)	INI	Comprimido mastigável 100mg
23			Sachê, granulado 100mg
24			Comprimido revestido 400mg
25	Ritonavir (RTV)	IP	Comprimido revestido 100mg
26			Conjunto, 100mg, pó suspensão oral
27	Tenofovir (TDF)	ITRN	Comprimido revestido 300mg
28	Tenofovir (TDF) + Entricitabina (FTC)	ITRN + ITRN	Comprimido revestido 300mg + 200mg
29	Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC)	ITRN + ITRN	Comprimido revestido 300mg + 300mg
30	Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFZ)	ITRN + ITRN + ITRNN	Comprimido revestido 300mg + 300mg + 300mg
31	Zidovudina (AZT)	ITRN	Cápsula gelatinosa dura 100mg
32			Frasco-ampola, solução injetável 10mg/mL
33			Frasco, solução oral 10mg/mL – Frasco com 100mL
34	Zidovudina + Lamivudina (AZT+3TC)	ITRN + ITRN	Comprimido revestido 300mg + 150mg

Fonte: BRASIL, 2018; DOS SANTOS, 2021.

Atualmente o protocolo terapêutico consiste na administração simultânea de pelo menos três fármacos ao longo do tratamento. Isso é feito para evitar o surgimento de resistência farmacológica, já que inevitavelmente há o aparecimento de vírus

resistentes em caso de início de tratamento com apenas um único agente antirretroviral. O sucesso terapêutico proveniente pelos esquemas de antirretrovirais proporciona a redução do número de cópias virais, o aumento no número de linfócitos TCD4⁺ e a conseqüente restauração da imunidade (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Como não há cura para a infecção por HIV, os medicamentos antirretrovirais podem auxiliar no controle da replicação viral ao ponto de em análises laboratoriais não serem identificadas cópias circulantes em sangue periférico do indivíduo soropositivo – chamado de carga viral indetectável. Isto auxilia na prevenção da transmissão do vírus para outras pessoas e permite que estes indivíduos tenham uma vida saudável e produtiva (CAMPOS *et al*, 2022).

1.4 PESQUISA CLÍNICA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

A pesquisa clínica como um processo de desenvolvimento, tem o mérito de promover avanços no tratamento de doenças de alto impacto social como a SIDA e o câncer, que passaram de doenças “mortais” ou sem terapia eficiente para patologias “possivelmente controladas”. Profissionais da saúde ao redor do mundo aguardam publicações dos resultados de pesquisa para incorporá-los na prática cotidiana (LACATIVA *et al*, 2008).

A vitória científica conquistada através do desenvolvimento do AZT e a demonstração de sua eficácia contra o HIV em 1987, assim como a comprovação na eficácia das associações de agentes antirretrovirais em 1996 trouxeram alento às milhões de pessoas infectadas pelo vírus HIV. Entretanto, esse benefício não se refletiu em todo mundo, ficando restrito especialmente aos países centrais e industrializados. Esta questão evidenciou a necessidade de uma discussão ética sobre o acesso do desenvolvimento científico para todas as pessoas que dele necessitem (GRECO, 2008).

Diante da epidemia de SIDA que não respeitava fronteiras nacionais, diferentemente de outras infecções, houve uma migração dos ensaios clínicos para

os países em desenvolvimento. O aumento exponencial no número de estudos clínicos multicêntricos internacionais foi o resultado não somente da urgência para o desenvolvimento e testagem de eficácia de fármacos antirretrovirais, como também da necessidade de melhor conhecimento epidemiológico sobre essa patologia. Esta migração dos estudos clínicos internacionais para países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, no entanto levantou sérias questões éticas quanto à sua condução, uma vez que estes países se mostram como cenário ideal: mesmo vírus, mesma doença, alta prevalência e incidência da infecção, além de voluntários, autoridades e pesquisadores muito menos exigentes (GRECO, 2008).

Embora o processo de pesquisa clínica e suas respectivas fases levem um período de tempo considerável no desenvolvimento destes fármacos experimentais, o FDA em 1997 como resposta às pressões de grupos organizados de pessoas vivendo com HIV/SIDA (PVHA), no sentido de permitir um prazo menor entre a pesquisa e a liberação do medicamento para uso assistencial, passou a permitir que a liberação de medicamentos fosse realizada em um curto espaço de tempo com estudos de diferentes fases se sobrepondo, e não mais de forma escalonada. Este processo chamado de aprovação “*fast track*” permitia também que alguns estudos de Fase III fossem propostos sem que os resultados das Fases I e II tivessem sido adequadamente discutidos pela comunidade científica (MAGGI, 2015).

Juntamente às discussões éticas quanto à globalização dos ensaios clínicos, outra questão foi abordada, a continuidade do tratamento com os medicamentos em investigação após a conclusão da pesquisa. Esta continuidade dos cuidados médicos, incluindo o tratamento, se baseia em um compromisso ético de compensação aos participantes que voluntariamente participaram da pesquisa, e que foram expostos a riscos desconhecidos, procedimentos invasivos, questionamentos sobre hábitos e vida pessoal, dentre outros. Ressaltando que esses mesmos participantes podem não ter acesso ao medicamento no serviço de saúde do seu país após a conclusão do estudo (DAINESI; GOLDBAUM, 2011).

Estas preocupações éticas e quanto ao fornecimento de medicação após a conclusão do estudo clínico são mais evidenciadas em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, pois os participantes de pesquisa (e a própria população) apresentam uma vulnerabilidade multifatorial, seja ela em decorrência da pobreza,

analfabetismo, recursos limitados, acesso a cuidados de saúde insuficientes, e falta de familiaridade com pesquisa clínica (GRECO, 2008; DAINESI; GOLDBAUM, 2011).

No que compete às instâncias éticas brasileiras, a fim de minimizar os riscos provenientes da participação em ensaios clínicos, tal como a garantia da segurança, ética e dignidade dos participantes de pesquisa, foram elaboradas diversas normativas e resoluções ao longo dos anos a fim de garantir os devidos direitos a estes indivíduos. A resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/2012 garante que qualquer estudo envolvendo seres humanos deve sempre respeitar a dignidade, a liberdade e autonomia dos participantes, além de assegurar os direitos e deveres da comunidade científica e do poder público (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012; DE PAULA *et al*, 2015).

O Brasil, através do contexto epidemiológico, é visto como um país com alto potencial para a realização de estudos clínicos como visto no ensaio do antirretroviral indinavir, estudo denominado de *Protocolo 028*. Este estudo clínico foi conduzido em São Paulo e contava com cinco importantes centros de pesquisas de referência em tratamento para pacientes com HIV e SIDA, envolvendo 996 indivíduos adultos soropositivos para HIV. Quando questionados sobre os motivos para a escolha do Brasil na condução deste estudo, o laboratório patrocinador (Merck, Sharp & Dohme - MSD®) relatou a capacidade instalada em termos de centros de pesquisa de elevado padrão técnico e a grande quantidade de pacientes virgens de tratamento, que são justamente a população ideal para testes de novos antirretrovirais (OLIVEIRA; DOS SANTOS; MELLO, 2001).

Os estudos em HIV, ainda atualmente, compõem um dos focos gerais de ensaios conduzidos no Brasil. Estes estudos são majoritariamente conduzidos por indústrias farmacêuticas, com financiamento privado e que são extensões de pesquisas originadas em outros países (SANTANA; LEITE, 2016).

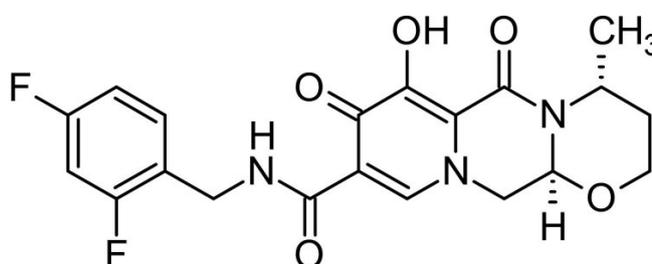
Diante deste contexto, esse trabalho através de um levantamento bibliográfico analisou o impacto das pesquisas clínicas no desenvolvimento de novos antirretrovirais, apontando os principais e mais recentes fármacos oriundos desses estudos e sua contribuição para a terapia do HIV/SIDA. Como resultado dessa análise, destacamos a trajetória da pesquisa clínica com o dolutegravir por ser um

medicamento recentemente desenvolvido e indicado no Brasil para o tratamento inicial em pacientes virgens de tratamento como em casos de resgate terapêutico nos casos de falha à terapia antirretroviral, além de também ser incluído na terapia pós-exposição (MORENO, 2022).

1.5 DOLUTEGRAVIR

O dolutegravir (DTG), é um fármaco antirretroviral, pertencente à classe dos inibidores de integrase (INI) (Figura 6). No Brasil, o DTG obteve seu registro com a ANVISA em 2014 com o nome fantasia Tivicay[®] para uso associado a outros antirretrovirais em adultos e crianças acima de 12 anos de idade. Porém, o mesmo pode ser encontrado associado a outros fármacos, como o Triumeq[®] (dolutegravir, abacavir e lamivudina) registrado em 2017 ou o Juluca[®] (dolutegravir e rilpivirina) registrado em 2022 por exemplo (ANVISA, 2018; MORENO, 2022; ANVISA, 2022).

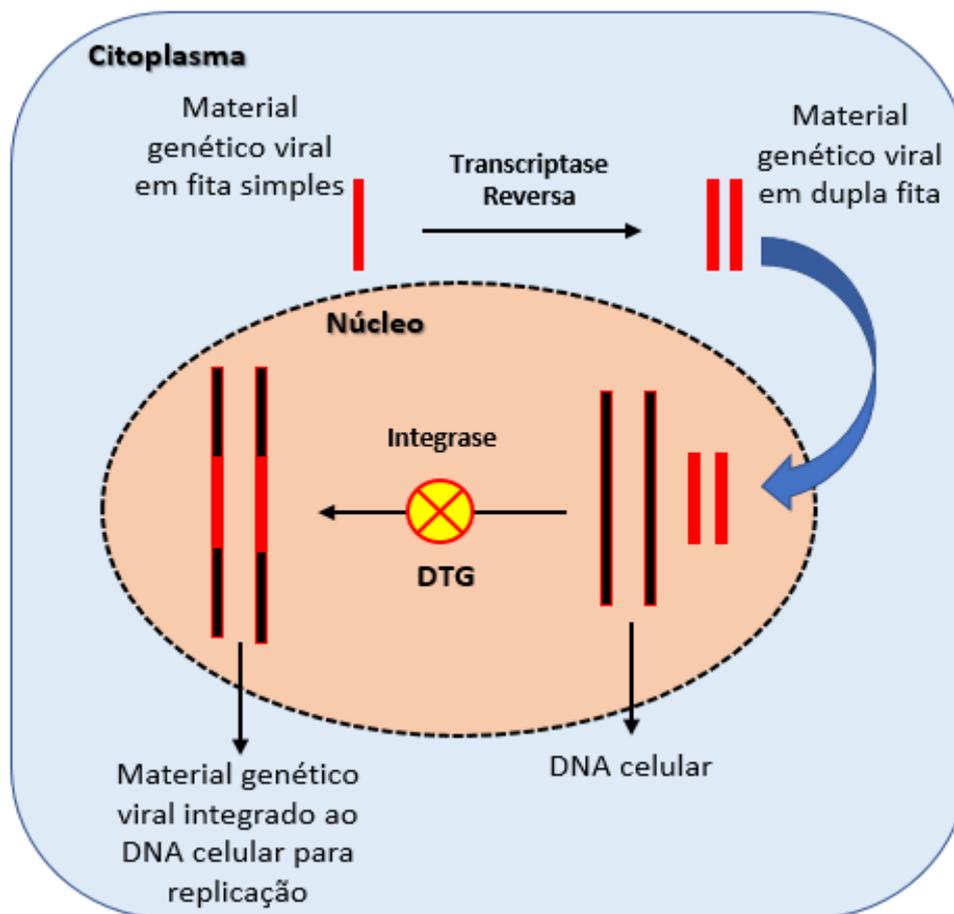
Figura 6 – Estrutura química do dolutegravir



Fonte: ABCAM, 2020.

A enzima integrase é essencial para o processo de replicação do vírus do HIV na célula do hospedeiro. A inibição da integrase provocada pelo dolutegravir se dá pela ligação ao sítio ativo enzimático impedindo a interação do DNA viral a este local resultando na interrupção da etapa de transferência do material genético do vírus ao genoma da célula hospedeira (Figura 7) (MORENO, 2022).

Figura 7 – Mecanismo de ação do dolutegravir



Fonte: YADAV *et al*, 2018 (adaptado).

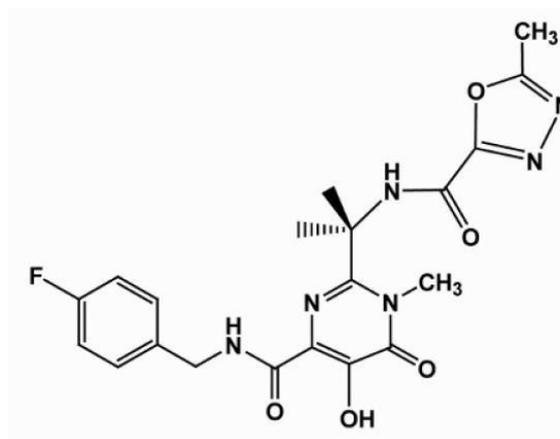
O DTG apresenta um tempo de meia-vida de aproximadamente 14 horas sendo principalmente metabolizado através de reações químicas de glicuronidação via UGT1A1, onde 53% e 32% da dose administrada por via oral é excretada de forma inalterada nas fezes e na urina, respectivamente. Os principais metabólitos encontrados na urina são o éter gliucoronídeo de dolutegravir (18,9% da dose total), o metabólito da N-desalquilação (3,6% da dose total) e o metabólito oriundo da oxidação do carbono benzílico (3,0% da dose total) (FIOCRUZ, 2021).

A agência de saúde norte-americana FDA aprovou os primeiros inibidores de integrase raltegravir em 2007 e o elvitegravir em 2012 para terapia antirretroviral. O dolutegravir é considerado um INI de segunda geração, aprovado pela FDA em fevereiro de 2013 de modo *fast track* tendo sua aprovação definitiva em agosto do mesmo ano. No Brasil, o DTG foi incorporado ao esquema principal da terapia

antirretroviral pelo SUS em 2018, tanto para pacientes virgens de tratamento, na profilaxia pós-exposição ou até mesmo em casos de resgate terapêutico devido à falha da terapia antirretroviral. Esta incorporação ocorreu devido às diversas comprovações científicas que demonstraram um melhor perfil em relação aos fármacos de gerações anteriores no que tange à potência antirretroviral, posologia, efeitos colaterais e barreira genética à resistência (PRAVA *et al*, 2017; VIEIRA *et al*, 2019; MORENO, 2022).

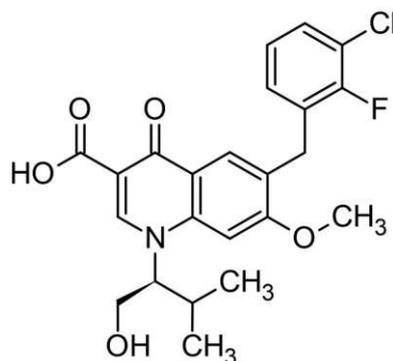
Os estudos clínicos indicaram que o DTG apresenta boa tolerabilidade, segurança e eficácia, além de não apresentar mutações virais que resultem em resistência terapêutica, uma vez que a molécula do fármaco se liga reversivelmente à enzima integrase por um longo período inibindo a replicação viral. Vale ressaltar que sua velocidade de dissociação ao sítio ativo da integrase foi significativamente menor quando comparada a outros fármacos da mesma classe, como o raltegravir (Figura 8) e o elvitegravir (Figura 9). Além disso, vale destacar que o DTG não apresenta capacidade de inibir ou induzir as enzimas hepáticas metabolizadoras da família do citocromo P450 o que proporciona uma segurança ao paciente com HIV/SIDA que geralmente realiza uma politerapia evitando as diversas interações medicamentosas comuns durante o esquema terapêutico com antirretrovirais (HIGHTOWER *et al*, 2011; VIEIRA *et al*, 2019).

Figura 8 – Estrutura química do raltegravir



Fonte: MOUSCADET; TCHERTANOV, 2009

Figura 9 – Estrutura química do elvitegravir



Fonte: ABCAM, 2020

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a pesquisa clínica, sua importância e avanços no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais, com ênfase nos estudos com o fármaco dolutegravir, para o tratamento de pacientes HIV/SIDA.

1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Ressaltar o avanço da pesquisa clínica no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais, com ênfase no dolutegravir e o enfrentamento ao HIV/SIDA.
- Promover uma breve análise sobre o desenho e resultados dos ensaios clínicos para HIV/SIDA com dolutegravir.
- Analisar o potencial do dolutegravir para pacientes com histórico de resistência terapêutica aos inibidores de integrase;
- Avaliar a possibilidade de simplificação terapêutica da terapia antirretroviral através do dolutegravir.
- Estudar a segurança da administração de dolutegravir para crianças e adolescentes.

1.7 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura científica com o objetivo de analisar a importância da pesquisa clínica no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais, com ênfase nos estudos clínicos com o dolutegravir para o tratamento de pacientes HIV/SIDA.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre abril de 2022 e janeiro de 2023 nas seguintes bases de dados científicas: Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Google Acadêmico e ClinicalTrials.gov, sendo utilizados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): HIV, SIDA, pesquisa clínica, antirretrovirais e dolutegravir, assim como seus correspondentes em inglês. As palavras-chaves foram pesquisadas de forma isolada e em diferentes combinações. Como critérios de inclusão dos artigos selecionados, foram considerados os artigos dos últimos 10 anos, de idiomas em português, espanhol e inglês e relacionados com os objetivos deste trabalho e que apresentaram resultados relevantes.

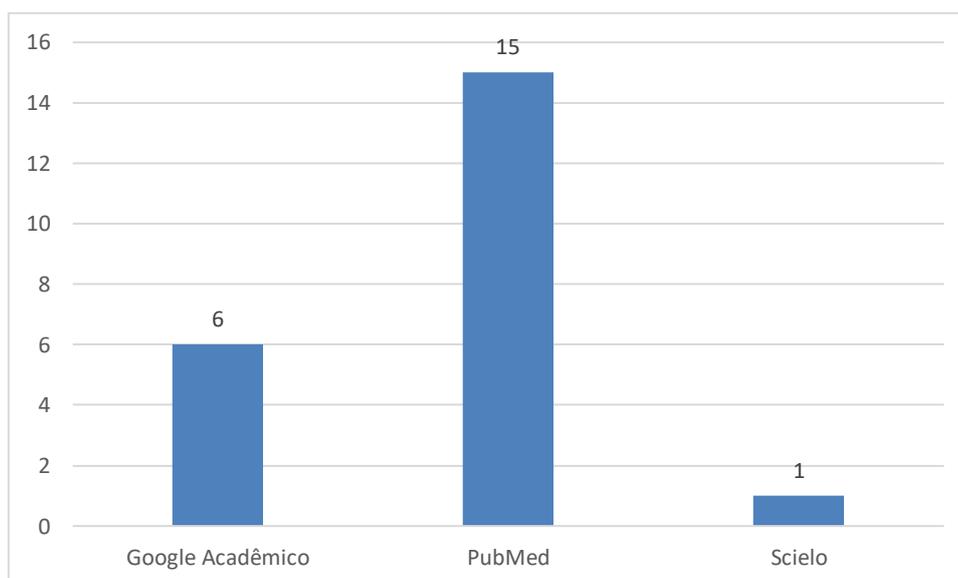
A partir de uma leitura exploratória com base no título e no resumo, foram selecionados os artigos de interesse segundo os critérios de inclusão. Após leitura seletiva, os artigos selecionados foram organizados em uma tabela de Excel de acordo com antirretroviral foco do estudo clínico. Os resultados encontrados foram analisados para inclusão no desenvolvimento deste trabalho.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de inclusão nos trabalhos consultados, foram selecionados 22 (vinte e dois) artigos científicos para o levantamento de ensaios clínicos em seres humanos com dolutegravir (DTG), conforme o Gráfico 1.

Gráfico 1 – Quantitativos de trabalhos selecionados por base de dados.



Fonte: O Autor (2022).

Os artigos científicos estão compreendidos dos anos 2014 a 2022, compreendendo 7 (sete) anos diferentes conforme a Tabela 2.

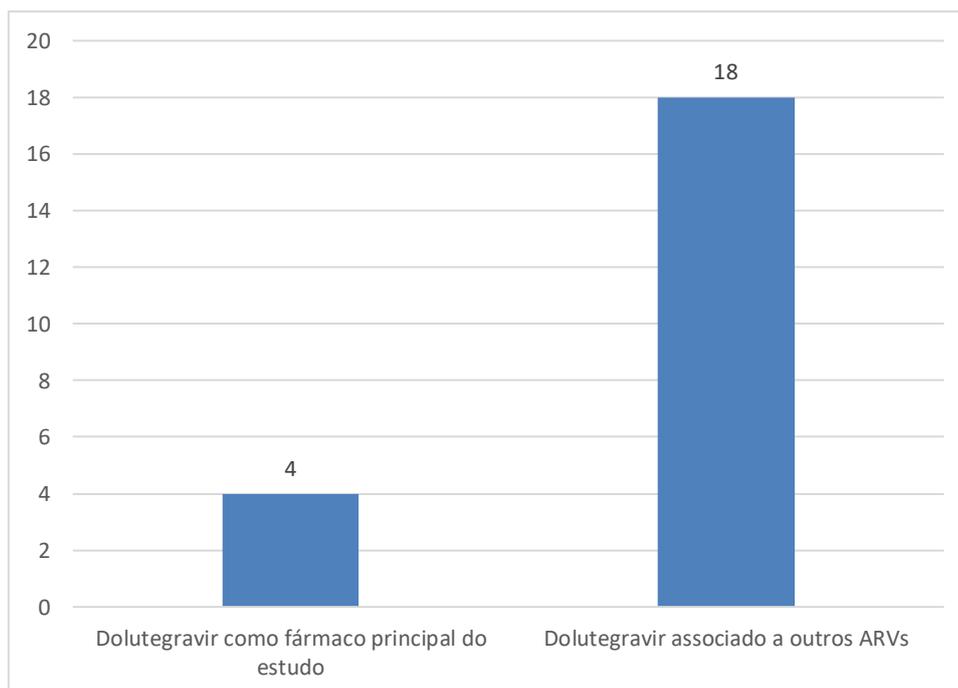
Tabela 2 – Quantidade de artigos selecionados em relação aos anos de publicação no levantamento realizado.

Anos	Quantidade de citações
2014	1
2017	1
2018	3
2019	7
2020	2
2021	6
2022	2

Fonte: O Autor (2022).

O levantamento bibliográfico evidenciou, dentro dos 22 artigos selecionados, os ensaios clínicos onde o dolutegravir foi o principal fármaco antirretroviral estudado, sendo empregado em monoterapia ou em associação com outro(s) fármaco(s) na terapia antirretroviral. O Gráfico 2 expõe a abordagem utilizada pelos artigos em relação ao dolutegravir como principal fármaco do estudo clínico conduzido.

Gráfico 2 – Modos de estudo do dolutegravir nos artigos selecionados



Fonte: O Autor (2022).

Os 18 artigos onde o dolutegravir é estudado associado à outros ARVs possuem resultados para a TARV como um todo, não especificando os resultados por fármaco. De acordo com o exposto, o presente trabalho irá analisar os estudos clínicos que tiveram o dolutegravir como fármaco principal das pesquisas clínicas, assim como o desenho, a população alvo e os resultados destes estudos para discussão do presente trabalho.

2.2 ENSAIOS CLÍNICOS COM DOLUTEGRAVIR

Pelas características anteriormente mencionadas, desde a sua aprovação em 2013 pelo FDA, o DTG ganhou rapidamente um lugar de destaque na terapêutica antirretroviral. A elevada potência antirretroviral e o perfil de segurança satisfatório do

DTG foram observados em cinco ensaios clínicos aleatorizados, sendo quatro com pacientes infectados virgens de alguma terapia antirretroviral (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE e FLAMINGO) e um estudo com pacientes infectados já iniciados em algum tratamento (SAILING). Nestes 5 estudos foram recrutados 1579 participantes, onde apenas 2% apresentaram efeitos adversos que levaram a descontinuação do tratamento com o DTG (MORAES *et al*, 2019).

2.2.1 ESTUDO VIKING-3

O estudo VIKING-3 foi um estudo de fase III multicêntrico, multinacional e de braço único patrocinado pela ViiV Healthcare para demonstração da eficácia antirretroviral e segurança do dolutegravir em participantes adultos infectados com HIV-1 com histórico de falha de tratamento em um regime contendo inibidor de integrase. Realizado entre 2011 e 2015, o estudo contou com 183 participantes tratados com duas doses diárias de 50 mg de DTG junto do regime antirretroviral de falha atual (ClinicalTrials.gov, 2016).

Como critérios de inclusão para recrutamento de participantes no estudo, os mesmos poderiam ser de ambos os sexos (exceto gestantes ou lactantes) e deveriam possuir 18 anos de idade ou mais; possuir uma carga viral para o HIV-1 maior ou igual a 500 cópias/ml de sangue, além de já terem utilizado alguma terapia antirretroviral incluindo inibidores de integrase (raltegravir ou elvitegravir, por exemplo), porém nunca iniciados no tratamento para o DTG (ClinicalTrials.gov, 2016).

A análise de eficácia das primeiras 24 semanas de tratamento demonstrou uma significativa resposta antirretroviral ao HIV-1, onde 54% e 61% dos participantes alcançaram uma carga viral menor que 50 cópias/ml de sangue nas semanas 4 e 8, respectivamente. Ao final desta 24^a semana, 69% dos participantes alcançaram o mesmo índice (CASTAGNA *et al*, 2014). Dentre os participantes do estudo, 57 indivíduos não o completaram por razões diversas, como apresentação de eventos adversos, decisão do médico investigador, dentre outros fatores. Destes 57 participantes, 15% interromperam o estudo por falta de eficácia do DTG no tratamento (ClinicalTrials.gov, 2016).

Na análise de segurança da 24^a semana de tratamento com DGT foram observados 27 participantes com eventos adversos relacionados ao fármaco, sendo os mais comuns, diarreia, cefaleia e náusea. Ainda nesta análise, 2 participantes (1%) apresentaram síncope e aumento de parâmetros laboratoriais bioquímicos (ALT e bilirrubinas) como eventos adversos mais graves (CASTAGNA *et al*, 2014).

No geral, o DTG foi bem tolerado com poucas descontinuações no tratamento relacionadas à segurança e o monitoramento após a 24^a semana evidenciou uma persistência da eficácia nestes participantes que possuíam um histórico de tratamento e infecção avançada pelo HIV, onde apenas 7% dos participantes desenvolveram alguma nova patologia associada a SIDA. Apesar das limitações do estudo, pelo fato de que todos os participantes fizeram uso de DTG 50 mg sem um medicamento comparativo formando um grupo controle positivo, os resultados demonstraram o benefício do DTG para os participantes com resistência aos antirretrovirais inibidores de integrase e com limitadas opções de tratamento (CASTAGNA *et al*, 2014).

2.2.2 ESTUDO MONCAY

O estudo MONCAY foi um estudo clínico de fase III realizado entre 2015 e 2018 em 9 instituições de referência para o tratamento do HIV na França tendo por objetivo demonstrar a não-inferioridade do uso de dolutegravir em monoterapia em comparação à terapia tripla e eficaz de antirretrovirais composta por dolutegravir, abacavir e lamivudina (DTG/ABC/3TC). O estudo contou com a participação de 158 indivíduos adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, portadores de HIV-1 e que faziam uso da terapia antirretroviral tripla DTG/ABC/3TC por pelo menos 1 ano. Além destes critérios de inclusão, o participante também deveria possuir uma carga viral menor que 50 cópias/ml de sangue por pelo menos 1 ano antes de sua inclusão no estudo (ClinicalTrials.gov, 2018).

Uma vez incluídos no estudo, os participantes eram então randomizados na proporção de 1:1 onde um grupo (80 participantes) continuava com o uso regular da terapia tripla de antirretrovirais na forma de 1 comprimido contendo DTG 50 mg, ABC 600 mg e 3TC 300 mg, e no outro grupo (78 participantes) passaram a utilizar 1 comprimido diário de DTG 50 mg. Dessa forma, os participantes foram

acompanhados para verificação de possível surgimento de falhas virológicas, definida como 2 dosagens de carga viral maior que 50 cópias/ml espaçadas de 2 semanas entre elas (ClinicalTrials.gov, 2018; HOCQUELOUX *et al*, 2019).

O objetivo primário do estudo foi analisar a proporção de pacientes, nos dois braços do estudo, com carga viral menor que 50 cópias/ml de sangue na 24^a semana de tratamento do estudo. Já os objetivos secundários do estudo foram analisar a incidência de uma emergente resistência genotípica aos inibidores de integrase e o sucesso da terapia antirretroviral na 48^a semana com base nos índices de células CD4 e CD8 e carga viral (HOCQUELOUX *et al*, 2019).

Na 24^a semana, as proporções de participantes com a carga viral para HIV menor que 50 cópias/ml nos grupos de participantes tratados com DTG e DTG/ABC/3TC foram de 93,6% (73/78) e 96,3% (77/80), respectivamente. Ao longo do estudo, 3 participantes do grupo DTG haviam retirado o seu consentimento para participação no estudo clínico e 2 apresentaram efetivamente falha virológica na 24^a semana. Entre a 24^a e a 48^a semana, como inicialmente previsto no estudo, foram identificados mais 5 participantes apresentando falha virológica com a monoterapia de DTG. Sendo assim, o comitê independente de monitoramento de dados, responsável em monitorar os dados do estudo e aconselhar a sua continuidade ou interrupção, orientou a interrupção do tratamento do braço de DTG em monoterapia, o que de pronto foi atendido pelo patrocinador que finalizou o tratamento experimental e realocou o tratamento destes para a terapia tripla com o devido monitoramento (HOCQUELOUX *et al*, 2019).

A partir do estudo MONCAY foi possível demonstrar que a monoterapia com dolutegravir não é uma opção válida para manutenção da supressão virológica em pessoas vivendo com HIV já em sucesso na terapia tripla DTG/ABC/3TC apesar da não inferioridade demonstrada na 24^a semana. Além disso, o risco de falha virológica foi significativamente alto para o grupo DTG quando comparado ao grupo DTG/ABC/3TC, uma vez que no último não foi identificada nenhuma falha virológica ao longo do estudo (HOCQUELOUX *et al*, 2019).

2.2.3 ESTUDO DOLAM – Análise de 24^a Semana

O estudo clínico DOLAM realizado na Espanha entre 2015 e 2018 foi estudo de fase IV, randomizado, aberto e multicêntrico que contou com 265 participantes e dividido em duas fases A e B. Os participantes quando incluídos no estudo eram randomizados em 3 grupos de tratamento, os participantes do grupo controle mantinham o esquema antirretroviral triplo de referência; um grupo experimental trocava seu esquema antirretroviral triplo para uma associação de dolutegravir com lamivudina (DTG+3TC); e o outro grupo experimental trocava seu esquema antirretroviral triplo pelo uso de dolutegravir como monoterapia.

Como critério de inclusão, os participantes de ambos os sexos deveriam possuir 18 anos de idade ou mais, além de estarem nos últimos 12 meses anteriores ao recrutamento em uso da terapia tripla de antirretrovirais de referência e com carga viral menor que 50 cópias/ml de sangue. Para as participantes com potencial de gravidez, foi também solicitado um teste de gravidez com resultado negativo dentro de 10 dias anteriores ao recrutamento (BLANCO *et al*, 2018).

Na fase A do estudo, seriam recrutados 30 participantes por grupo de tratamento para acompanhamento por pelo menos 24 semanas. O objetivo da fase A era determinar se algum dos esquemas terapêuticos apresentaria um percentual de falha virológica, definida como 2 dosagens com carga viral maior ou igual que 50 cópias/ml de sangue ou única dosagem de carga viral maior que 1000 cópias/ml de sangue, maior ou igual que 5%. Na fase B, seriam incluídos os demais participantes para alcance do número total de participantes a serem incluídos onde estes seriam acompanhados por mais 24 semanas, assim totalizando as 48 semanas do estudo (BLANCO *et al*, 2018; EU Clinical Trial Register, 2022).

Na análise dos resultados da 24^o semana, 3 participantes foram descontinuados do estudo devido à falha virológica, nenhum deles pertencentes ao grupo controle do estudo ou que possuíam experiência prévia com inibidores de integrase. Um destes, do grupo de tratamento de DTG+3TC, apresentou falha virológica na 12^o semana. Já os outros dois participantes eram do grupo de tratamento de DTG em monoterapia e apresentaram falha virológica na 24^o semana (BLANCO *et al*, 2018).

De acordo com o previsto no protocolo do estudo, ao final da 24ª semana do estudo o Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança (DSMB) se reuniu para avaliar a confirmação de falhas virológicas, em que a proporção delas ficaram maiores que 5%. O comitê considerou que a taxa de falha virológica do grupo de tratamento de DTG em monoterapia excedeu os limites de segurança determinados no protocolo do estudo, onde estas eram clinicamente relevantes por estarem associadas à mutações de resistência. Sendo assim, o comitê recomendou a imediata interrupção do braço de tratamento de DTG em monoterapia. Já em relação à falha virológica identificada no grupo de tratamento de DTG+3TC, como não estava associada a mutações de resistência, o comitê não considerou este evento como clinicamente relevante para também recomendar a interrupção deste grupo de tratamento (BLANCO *et al*, 2018).

Com a interrupção do grupo de tratamento de DTG em monoterapia, os participantes deste grupo foram realocados ao outro braço experimental do estudo de associação de DTG+3TC, e o objetivo do estudo foi alterado para investigação da não inferioridade terapêutica da associação dupla em comparação à terapia tripla de referência. Sendo assim, o número de participantes foi recalculado e outros centros de pesquisa foram convidados para completar a fase B do estudo (BLANCO *et al*, 2018).

O estudo DOLAM evidenciou que a monoterapia de dolutegravir para participantes infectados com HIV demonstrou um risco inaceitável para surgimento de falhas virológicas com o desenvolvimento de mutações de resistência aos antirretrovirais inibidores de integrase, sendo então desaconselhável a sua prática terapêutica (BLANCO *et al*, 2018).

2.2.4 ESTUDO IMPAACT P1093

O estudo IMPAACT P1093 é um estudo de fase I/II, multinacional, multicêntrico e aberto. Destaca-se por ser um estudo clínico que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do dolutegravir associado à uma terapia base com outros ARVs em adolescentes de 12 a 18 anos de idade, de ambos os sexos, infectados com o vírus HIV (ClinicalTrials.gov, 2022).

O estudo foi realizado entre 2011 e 2020 e contou com 23 participantes recrutados em 9 países da América do Norte, América do Sul, África e Ásia. Por conta da menor idade dos participantes foi necessário o consentimento por parte de seus responsáveis legais para efetiva participação dos menores no estudo clínico (ClinicalTrials.gov, 2022).

Como critério de inclusão para participação no estudo, os indivíduos poderiam ter tido experiência anterior com antirretrovirais (exceto com inibidores de integrase) desde que não fizessem uso destes no momento do recrutamento (devido à falha virológica ou abandono de tratamento), ou serem virgens de tratamento. Os candidatos deveriam também apresentar uma carga viral maior que 1.000 cópias/ml de sangue no momento do recrutamento, e todos que já fossem sexualmente ativos eram orientados e se comprometiam a usarem métodos contraceptivos, incluindo o uso de preservativo (ClinicalTrials.gov, 2022; VIANI *et al*, 2020).

O estudo foi realizado em duas etapas sequenciais, onde a primeira dela avaliou a farmacocinética e segurança à curto prazo em 10 participantes, o que permitiu a seleção da dose para a etapa seguinte em 1 mg/kg. Já na segunda etapa, foram incluídos mais 13 participantes para então ser avaliada a eficácia e segurança à longo prazo nestes adolescentes. Os participantes foram acompanhados por mais de 144 semanas, onde a média de acompanhamento foi de 153 semanas para cada participante (VIANI *et al*, 2020).

Nas avaliações realizadas ao longo do estudo, o DTG apresentou boa tolerabilidade e não houveram eventos adversos julgados como relacionados com a droga investigacional. Na 4ª semana, 19 dos 23 participantes (83%) já apresentavam uma carga viral menor que 400 cópias/ml, no entanto, houve uma queda progressiva do número de participantes com controle viral ao longo do estudo. Apenas 10 dos 23 participantes inicialmente incluídos no estudo apresentaram resultados positivos em relação ao controle viral na 144ª semana (CV HIV \leq 400 cópias/ml), com 8 destes 10 apresentando uma carga viral menor que 50 cópias/ml (VIANI *et al*, 2020; ClinicalTrials.gov, 2022).

Para os 13 participantes que apresentaram falha virológica, foi disponibilizado aos mesmos um exame de sangue para avaliação de resistência onde apenas 6 o

realizaram. Dos 6 participantes que realizaram o exame, 2 deles apresentaram mutações de resistência aos inibidores de integrase (genótipos R263R/K, G118R E L74M) sendo que um desses participantes também apresentou mutações de resistência aos inibidores de transcriptase reversa. Já os outros 4 participantes em falha virológica apresentaram mutações de resistência à outras classes de ARVs da terapia de base, os inibidores da transcriptase reversa e inibidores de protease (VIANI *et al*, 2020).

A aderência ao tratamento e uso do DTG e terapia de base foi significativa neste estudo já que entre os 10 participantes que apresentaram sucesso terapêutico, a aderência ao DTG foi maior ou igual a 97%. Já entre os participantes que apresentaram falha virológica, o percentual de aderência ao DTG foi de 85% (VIANI *et al*, 2020; ClinicalTrials.gov, 2022).

O estudo evidenciou que o DTG foi considerando seguro e bem tolerados para a população em investigação. No entanto, a alta proporção de falhas virológicas evidenciou diversos desafios na terapia antirretroviral para esta faixa etária, incluindo problemas psico-sociais e comportamentais que afetam diretamente a aderência ao tratamento (VIANI *et al*, 2020).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle da infecção pelo vírus HIV, desde seu isolamento e descoberta, constitui um desafio global entre diversos laboratórios e empresas de pesquisa até os dias atuais. Como ainda não há cura para esta infecção, novos medicamentos, vacinas e tecnologias são desenvolvidas todos os anos para aperfeiçoamento da terapêutica para as PVHA. Sendo assim, o processo de pesquisa clínica evidencia sua importância pois somente a partir desta que é possível a determinação de eficácia e segurança destes produtos para a devida utilização na prática terapêutica e a evolução desta.

A pesquisa clínica em HIV/SIDA ao longo de mais de 30 anos proporcionou diversos avanços, não somente no desenvolvimento de novos produtos investigacionais como vacinas e medicamentos contendo anticorpos monoclonais,

como também proporcionou avanços regulatórios para a otimização no processo de aprovação de ARVs para utilização comercial. No Brasil, há também a regulamentação de pós-estudo, que dá direito aos participantes de pesquisa à receberem a medicação investigacional (se identificado o benefício do medicamento após o término do estudo clínico) fornecido gratuitamente pelo patrocinador do estudo de forma vitalícia.

O tratamento para PVHA hoje é baseado no uso de ARVs que permitem o controle da infecção mantendo a carga viral sob controle, evitando assim a evolução da infecção para o quadro de SIDA e o desenvolvimento de doenças oportunistas que podem ocasionar hospitalizações e até mesmo óbito. O tratamento farmacológico com ARVs sobretudo, proporciona qualidade de vida aos pacientes de uma doença tida por muito tempo como uma sentença de morte.

Dentre os ARVs já desenvolvidos e aprovados para utilização na terapêutica, o dolutegravir se destacou por apresentar vantagens em relação aos demais ARVs, como sua boa tolerabilidade em diferentes faixas etárias, permitir a administração de apenas 1 dose diária (1 comprimido) e possuir um menor risco para mutações de resistência terapêutica. Como também demonstrado nos estudos clínicos mencionados ao longo do trabalho, o DTG não demonstrou inferioridade quando comparado à outros ARVs. No entanto, a monoterapia de DTG é desaconselhada por aumentar o risco de mutações de resistência e eventual falha virológica.

Por mais animadores que sejam os resultados apresentados, destaca-se que a pesquisa clínica em HIV/SIDA ainda possui um longo caminho para inovação e aperfeiçoamento da terapêutica para PVHA. Desta forma, e fundamentado pela ciência, o controle da infecção do HIV/SIDA poderá ser aperfeiçoado podendo chegar até mesmo à descoberta da cura para uma doença que vitimou, e ainda vitima tantas pessoas ao redor do globo terrestre. Junto às medidas educacionais e psico-sociais no combate ao HIV/SIDA, a contribuição da pesquisa clínica possibilitará a mudança desta triste realidade.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ABCAM. **Dolutegravir, HIV INTEGRASE INHIBITOR**, 2020. Disponível em: <<https://www.abcam.com/dolutegravir-hiv-integrase-inhibitor-ab231511.html>>. Acesso em: 14 nov. 2022

ABCAM. **Elvitegravir, QUINOLONE HIV INTEGRASE INHIBITOR**, 2020. Disponível em: <<https://www.abcam.com/elvitegravir-quinolone-hiv-integrase-inhibitor-ab231510.html>>. Acesso em: 21 jan. 2023

ANVISA. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS MEDICAMENTO DOLUTEGRAVIR**, 2018. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=medicamento-dolutegravir-dtg-&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=4441513&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content>. Acesso em 16 nov. 2022

ANVISA. **JULUCA (DOLUTEGRAVIR SÓDICO + CLORIDRATO DE RILPIVIRINA): novo registro**, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/juluca-dolutegravir-sodico-cloridrato-de-rilpivirina-novo-registro>>. Acesso em 03 jan. 2022

BLANCO, J. L. *et al.* Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 73, n. 7, p. 1965-1971, mar. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/73/7/1965/4955975>>. Acesso em 15 out. 2022

BRASIL. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. **Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de SIDA**, 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19313.htm>. Acesso em 3 jun. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/SIDA**, 2021. Disponível em: <<http://www.SIDA.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hivSIDA-2021>>. Acesso em 5 jun. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Diagnóstico do HIV**. Brasília: Ministério da Saúde: 2014. Disponível em: <

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_hiv_2014.pdf>. Acesso em 12 out 2022

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

BROJAN, L. E. F. *et al.* Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/SIDA e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 18, p. 1-7, fev. 2020. Disponível em: <10.31744/einstein_journal/2020AO4995>. Acesso em 6 jun. 2022

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 Ed. Porto Alegre: AGMH, 2012.

CAMINHA, A. R. *et al.* Conhecimentos e comportamentos de adultos jovens frente ao risco de infecção pelo HIV. **Revista Saúde e Comportamento**, Florianópolis, v. 1, n. 1, p. 23-25, out. 2022. Disponível em: <<https://revistasaudecomportamento.emnuvens.com.br/rsc/article/view/6/27>>. Acesso em 02 nov. 2022

CAMPOS. P. R. S. *et al.* A importância do acompanhamento nutricional de gestantes em tratamento de HIV/SIDA. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 5, p.1-13, mar. 2022.

CASTAGNA, A. *et al.* Dolutegravir in antirretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 210, n. 3, p. 354-362, ago. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/210/3/354/828280>>. Acesso em 12 out. 2022

CEZAR, V. M.; DRAGANOV, P. B. A história e as políticas públicas do HIV no Brasil sob uma visão bioética. **Revista Ensaios e Ciências**, Internet, v. 18, n. 3, p. 151-156, jul. 2015. Disponível em: <<https://revista.pgsskroton.com/index.php/ensaioeciencia/article/view/1146>>. Acesso em 1 jun. 2022

CLINICALTRIALS.GOV. **A STUDY TO ASSESS DOLUTEGRAVIR IN HIV-INFECTED SUBJECTS WITH TREATMENT FAILURE ON AN INTEGRASE INHIBITOR CONTAINING REGIMEN (VIKING-3)**, 2016. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01328041>>. Acesso em: 12 de out. 2022

CLINICALTRIALS.GOV. **SAFETY OF AND IMMUNE RESPONSE TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1 INFECTED INFANTS, CHILDREN AND ADOLESCENTS**, 2022. Disponível em:

<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01302847?term=IMPAACT+P1093&draw=2&rank=1>>. Acesso em 17 out. 2022

CLINICALTRIALS.GOV. **STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF MONOTHERAPY OF TIVICAY® VERSUS A TRIPLE THERAPY IN HIV-1-INFECTED PATIENTS (MONCAY)**, 2018. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02596334?term=MONCAY&cond=HIV+infections&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 13 out 2022

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**, 2012. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 4 de jun. 2022

DAINESI, S. M.; GOLDBAUM, M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica: revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 710-716, set. 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/nPhncC3McmJpgZz7P44xHXP/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 10 jun. 2022

DAVID, A. C. **Análise comparativa da regulação da pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação *Stricto Sensu*, Doutorado em Inovação Terapêutica) – Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018. Disponível em: <<https://attena.ufpe.br/bitstream/123456789/33629/1/TESE%20Ac%c3%barcio%20Castelo%20David.pdf>>. Acesso em 02 ago. 2022

DE PAULA, C. C. *et al.* Ética na pesquisa com adolescentes que vivem com HIV/SIDA. **Revista Bioética**, Brasília, v. 23, n. 1, p. 161-168, fev. 2015. Disponível em: <https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/996/1200>. Acesso em 13 jun. 2022

DIAS, J. O. *et al.* Principais sintomas e alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, São Paulo, n. 40, p. e2715, fev. 2020. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2715/1365>>. Acesso em 14 jun. 2022

DOS SANTOS, M. S. **Medicamentos contendo fumarato de tenofovir desoproxila no tratamento do HIV**: uma abordagem sobre as alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV/SIDA. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em

Farmácia) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2021.

EU CLINICAL TRIALS REGISTER. **AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF TWO DOLUTEGRAVIR-BASED SIMPLIFICATION STRATEGIES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH PROLONGED VIROLOGICAL SUPPRESSION**, 2022. Disponível em: <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000274-35/results#subjectDispositionSection>>. Acesso em 16 out. 2022

FIOCRUZ. **BULA PROFISSIONAIS DA SAÚDE: dolutegravir sódico**, 2021. Disponível em: <https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2023/01/Dolutegravir-sodico_Bula_Profissional.pdf>. Acesso em 21 jan. 2023

FIOCRUZ. **O VIRUS DA SIDA, 20 ANOS DEPOIS**, 2007. Disponível em: <<https://www.ioc.fiocruz.br/SIDA20anos/linhadotempo.html>>. Acesso em 12 mai. 2022

GOLDANI, L. Z. Descoberta do HIV: o reconhecimento. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v. 28, n. 3, p. 205-206, jan. 2009. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/issue/view/652>>. Acesso em 03 jun. 2022

GONZALEZ, M. T. P. **Síntese de híbrido ritonavir/lopinavir como inibidor de protease do vírus HIV-1 e estudo do núcleo 1,3,5-triazina em busca de derivados com atividade biológica**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação *Stricto Sensu*, Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-04092019-142347/publico/Tese_Simplificada_original.pdf>. Acesso em 05 nov 2022

GRECO, D. B. A epidemia de SIDA: impacto social, científico, econômico e perspectivas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 73-94, out. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ea/a/wDqrgD5DQM4YZgbqjWbSyYh/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 8 jun. 2022

HIGHTOWER, K. E. *et al.* Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 55, n. 10, p. 4552-4559, 2011. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/AAC.00157-11>>. Acesso em 13 nov. 2022

HOCQUELOUX, L. *et al.* Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppressed people living with chronic human immunodeficiency virus infection: The randomized noninferiority monotherapy

of Tivicay trial. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 69, n. 9, p 1498-1505, nov. 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/69/9/1498/5269432>>. Acesso em: 13 out. 2022

JADOSKI, R. *et al.* O consentimento livre e esclarecido: do Código de Nuremberg às normas brasileiras vigentes. **VITALLE – Revista de Ciências da Saúde**, Rio Grande, v. 29, n. 2, p. 116–126, dez. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/7080>>. Acesso em: 13 mai. 2022.

JOTA, F. A. **Os antirretrovirais através da história, da descoberta até os dias atuais**. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação *Lato Sensu* de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11130/1/72.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2022

LACATIVA, P. G. S. *et al.* Perfil dos sujeitos de pesquisa clínica em um centro ambulatorial independente. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 1023-1032, mai. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/FpHjNFMrqRQQ3b7vqGPC3dC/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 07 jun. 2022

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**, Brasília, v. 1, n. 4, p. 83-91, out. 2019. Disponível em: <<https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/57>>. Acesso em 12 mai. 2022

LIMA, J. *et al.* Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Revista da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 225-233, dez. 2003. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2003_04/a2003_v16_n04_art01.pdf>. Acesso em 2 jun. 2022

MAGGI, C. B. **Segurança da terapia antirretroviral para a infecção pelo vírus HIV-1 em ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes multiexperimentados utilizando terapia otimizada de base: uma revisão sistemática**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação *Stricto Sensu*, Doutorado em Epidemiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/139766/000985298.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em 02 ago. 2022

MARQUES, M. G. **Tempos regulatórios de aprovação de protocolos clínicos patrocinados pela indústria em países tradicionais e emergentes**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação *Lato Sensu* de Especialista em Pesquisa Clínica) – Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,

São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://abracro.org.br/images/artigos/trabalho-tempos-regulatorios-pos-santacasa.pdf>>. Acesso em 01 nov. 2022

MORAES, R. *et al.* Prevalência de efeitos neuropsiquiátricos em doentes com infecção VIH sob dolutegravir. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, Lisboa, v. 26, n. 1, p. 14-20, mar. 2019. Disponível em: <<https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/355/206>>. Acesso em 28 set. 2022

MORENO, O. L. M. **Avaliação dos efeitos cardiometabólicos do inibidor de integrase dolutegravir**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação *Stricto Sensu*, Mestrado em Fisiologia e Farmacologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/33726/1/Dissertacao%20Olga%20-%20Versao%20Final.pdf>>. Acesso em 28 set. 2022

MOUSCADET, J.F.; TCHERTANOV, L. Raltegravir: molecular basis of its mechanism of action. **European Journal of Medical Research**, v. 14, n. 3, p. 5-16, 2009. Disponível em: <<https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-783X-14-S3-5>>. Acesso em 21 jan. 2023

NUNES JÚNIOR, S. S.; CIOSAK, S. I. Terapia antirretroviral para HIV/SIDA: o estado da arte. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, Recife, v. 12, n. 4, p. 1103-1111, abr. 2018. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/231267>>. Acesso em 5 jun. 2022

OLIVEIRA, M. A.; DOS SANTOS, E. M.; MELLO, J. M. C. SIDA, ativismo e regulação de ensaios clínicos no Brasil: o Protocolo 028. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 863-875, jul-ago. 2001. Disponível em: <<https://www.scielo.org/pdf/csp/2001.v17n4/863-875/pt>>. Acesso em 10 jun. 2022

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. Republica Dominicana, 2005. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf>. Acesso em 12 mai. 2022

PRAVA, R. *et al.* RP-HPLC method development and validation for the simultaneous determination of lamivudine, abacavir and dolutegravir in pharmaceutical dosage forms. **World Journal of Pharmaceutical Sciences**, Sória, v. 5, n. 5, p. 168-181, apr. 2017. Disponível em: <<https://www.wjpsonline.com/index.php/wjps/article/view/rp-hplc-development-lamivudine-abacavir-dolutegravir/444>>. Acesso em 12 nov. 2022

PUBCHEM. **Dolutegravir**, 2011. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dolutegravir>>. Acesso em 12 out 2022

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/SIDA**, 10 Ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2017.

SANTANA, R. S.; LEITE, S. N. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 40, n. 5, p. 356-362, 2016. Disponível em: <<https://scielosp.org/pdf/rpsp/2016.v40n5/356-362/pt>>. Acesso em 13 jun. 2022

SILVA, J. Relevância social na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, Brasília, v. 15, n. 1, p. 133-139, 2007. Disponível em: <https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/36>. Acesso em 2 jun. 2022

SOUSA, R. G. **Tribunal de Nuremberg**, 2022. Disponível em: <<https://www.historiadomundo.com.br/idade-contemporanea/tribunal-de-nuremberg.htm>>. Acesso em 2 jun. 2022

SOUTO, B. G. A. As duas primeiras décadas da SIDA: cenário e interações com a epidemiologia. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 14, n. 4, p. 251-256, ago. 2004. Disponível em: <<http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1470>>. Acesso em 04 jun. 2022

SOUZA, J.; STORPIRTIS, S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 9-19, mar. 2004. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rbcf/article/view/43925/47546>>. Acesso em 1 jun. 2022

TEODORESCU, L. L.; TEIXEIRA, P. R. **Histórias da SIDA no Brasil**: as respostas governamentais à epidemia de SIDA. Vol. 1. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de DST, SIDA e Hepatites Virais, 2015.

TRATAMENTO HIV. **Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis/Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <<http://www.SIDA.gov.br/pt-br/publico-geral/hiv/tratamento>>. Acesso em 6 de jun. 2022

TRIBUNAL INTERNACIONAL DE NUREMBERG. **Código de Nuremberg**, Nuremberg, 1947. Versão traduzida disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/codigo_nuremberg.pdf>. Acesso em 2 jun. 2022

VIANI, R. M. *et al.* Long-term safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced adolescents with human immunodeficiency virus infection: results of the IMPAACT P1093 study. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, Oxford, v. 9, n. 2, p. 159-165, jun. 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jpids/article/9/2/159/5429491>>. Acesso em 17 out. 2022

VIEIRA, T. S. *et al.* Papel do dolutegravir na terapia antirretroviral. **HU Revista**, Juis de Fora, v. 44, n. 3, p. 379-385, jun. 2019. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/13945>>. Acesso em 28 set. 2022

YADAV, G. *et al.* Dolutegravir, second generation integrase inhibitor: a new hope for HIV patient. **European Journal of Molecular & Clinical Medicine**, London, v. 5, n. 1, p. 20-29, 2018. Disponível em: <https://ejmcm.com/article_1168.html>. Acesso em 14 nov. 2022

ZUCCHETTI, C.; MORRONE, F. B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v. 32, n. 3, p. 340-347, out. 2012. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/25263/22046>>. Acesso em 12 mai. 2022