

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
NÍVEL MESTRADO**

**GUILHERMO PRATES SESIN**

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS  
EM COORTE HISTÓRICA DE PACIENTES ACOMPANHADOS  
EM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA  
A PORTADORES DO HIV E DOENTES DE AIDS**

**São Leopoldo**

**2013**

**GUILHERMO PRATES SESIN**

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS  
EM COORTE HISTÓRICA DE PACIENTES ACOMPANHADOS  
EM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA  
A PORTADORES DO HIV E DOENTES DE AIDS**

**Dissertação apresentada  
como requisito parcial para a  
obtenção do título de Mestre , pelo  
Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade do Vale do Rio dos  
Sinos – UNISINOS**

Orientadora: Profa. Dra. Nêmora T. Barcellos

**São Leopoldo**

**2013**

S493r    Sestin, Guilherme Prates  
Reações adversas a medicamentos antirretrovirais em coorte histórica de pacientes acompanhados em serviço de assistência especializada a portadores do HIV e doentes de AIDS / Guilherme Prates Sestin. -- 2013.  
124 f.: il. ; color. ; 30cm.  
Inclui o artigo.  
Mestrado (Dissertação) -- Universidade do Vale do Rio dos Sinos - Unisinos. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, São Leopoldo, RS, 2013.  
Orientadora: Profa. Dra. Nêmora T. Barcellos.  
1. Saúde coletiva. 2. AIDS - Vírus - HIV. 3. Antirretroviral. 4. Terapia antirretroviral. 5. Reações Adversas. I. Título. II. Barcellos, Nêmora T.

CDU 614

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
1. 1 Monitoramento da Infecção pelo HIV e Recomendações do Uso de.....	9
1. 2 Medicamentos Antirretrovirais.....	10
1. 3 Antirretrovirais Disponíveis no Brasil.....	11
1. 4 Principais Reações Adversas dos Antirretrovirais.....	13
1. 5 Perfil dos Medicamentos Mais Utilizados no Brasil .....	14
<b>2 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
3. 1 Alterações Hematológicas .....	18
3. 2 Alterações Metabólicas/ Dislipidemia, Risco Cardiovascular e Diabete .....	21
3. 2. 1 Dislipidemia .....	22
3. 2. 2 Doença Cardiovascular.....	25
3. 2. 3 Diabete.....	27
3. 3 Lipodistrofia .....	29
3. 4 Nefropatias .....	33
3. 5 Hepatotoxicidades .....	37
3. 6 Farmacodermia .....	40
3. 7 RHS por Abacavir .....	45
3. 8 Reações Adversas Gastrointestinais .....	47
3. 9 Reações Adversas Neurológicas, Psiquiátricas e Musculares .....	49
3. 9. 1 Toxicidade Sistema Nervoso Central .....	49
3. 9. 2 Toxicidade Sistema Nervoso Periférico .....	51
3. 9. 3 Toxicidades Musculares .....	51
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>53</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>54</b>
5. 1 Objetivo Geral .....	54
5. 2 Objetivos Específicos .....	54
<b>6 MÉTODOS</b> .....	<b>55</b>
6. 1 Delineamento do Estudo.....	55
6. 2 Localização do Estudo.....	55
6. 3 População do Estudo .....	56
6. 4 Critérios de Inclusão .....	56
6. 5 Critérios de Exclusão.....	56
6. 6 Coleta dos Dados .....	57
6. 7 Instrumento.....	58
6. 8 Variáveis em Estudo.....	58
6. 8. 1 Variável Dependente .....	58
6. 8. 2 Variáveis Independentes:.....	58
6. 9 Análise Estatística .....	60
6. 9. 1 Aspectos Éticos .....	61
6. 9. 2 Limitações do Estudo .....	61
<b>7 ORÇAMENTO</b> .....	<b>62</b>
<b>8 CRONOGRAMA</b> .....	<b>63</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>64</b>
<b>RELATÓRIO DE CAMPO</b> .....	<b>88</b>

<b>ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>98</b>
--------------------------------	-----------

## GLOSSÁRIO:

3TC: lamivudina  
ABC: abacavir  
ACTG: aids clinical trial group  
AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida  
AMP: amprenavir  
ARVs: antirretrovirais  
ATV: atazanavir  
ATV/r: atazanavir/ritonavir  
AZT: zidovudina  
D4T: estavudina  
CD4: linfócitos T CD4+  
CV: carga viral  
CV <50 cópias/ml: supressão viral  
DDC: zalcitabina  
DDI: didanosina  
DDI EC: didanosina entérica  
DLV: delavirdina  
DM: diabete melito  
DRC: doença renal crônica  
DRV: darunavir  
EFV: efavirenz  
FPV: fosamprenavir  
GFS: glomeruloesclerose focal segmentar  
HDL: high density lipoprotein  
HIV: vírus da imunodeficiência humana  
IDV: indinavir  
IF: inibidor de fusão  
IMC: índice de massa corporal  
INTR: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa  
INNTR: Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa  
INTRt: Inibidor Nucleotídico da Transcriptase Reversa  
IN: Inibidor da integrase  
IP: Inibidor da protease  
IRA: insuficiência renal aguda  
LDL: low density lipoprotein  
LOP/r: lopinavir/ritonavir  
MDRD: modification of diet renal disease  
NFV: nelfinavir  
NVP: nevirapina  
RAL:raltegravir  
RHS: reação de hipersensibilidade  
RTV: ritonavir  
SNC: sistema nervoso central  
SJS: síndrome de Stevens Johnson

SQV: saquinavir

TARV: terapia antirretroviral

T20: enfuvirtida

TDF: tenofovir

TFG: taxa de filtração glomerular

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
NÍVEL MESTRADO**

**GUILHERMO PRATES SESIN**

**PROJETO DE PESQUISA**

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS  
EM COORTE HISTÓRICA DE PACIENTES ACOMPANHADOS  
EM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA  
A PORTADORES DO HIV E DOENTES DE AIDS**

**São Leopoldo**

**2013**



## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente cada vez mais as pessoas com HIV, estão conseguindo conviver com a doença, principalmente devido ao maior acesso ao tratamento. No final de 2010, um número estimado de pessoas que viviam com vírus da imunodeficiência humana (HIV) em todo o mundo era de 34 milhões [31,6 milhões-35,2 milhões], 17% delas infectadas a partir de 2001. Isso reflete a persistência de um grande número de novas infecções pelo HIV apesar da expansão

significativa do acesso à terapia antirretroviral (TARV), o que contribuiu para o aumento da expectativa de vida e ajudou a reduzir mortes relacionadas a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), especialmente em anos mais recentes (UNAIDS; 2011).

Desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2011, o Brasil tem 608.230 casos registrados de AIDS (condição em que a doença já se manifestou). Em 2010, foram notificados 34.218 casos da doença e a taxa de incidência de AIDS no Brasil foi de 17,9 casos por 100 mil habitantes. Observando-se a epidemia por região em um período de 10 anos, 2000 a 2010, a taxa de incidência caiu no Sudeste de 24,5 para 17,6 casos por 100 mil habitantes. Nas outras regiões, cresceu de 27,1 para 28,8 casos por 100 mil habitantes no Sul; de 7,0 para 20,6 no Norte; de 13,9 para 15,7 no Centro-Oeste; e de 7,1 para 12,6 no Nordeste. Vale lembrar que o maior número de casos acumulados está concentrado na região Sudeste (56%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2012).

Os medicamentos antirretrovirais (ARVs) surgiram a partir dos resultados preliminares de ensaios clínicos que mostraram que a azidotimidina/zidovudina (AZT) era capaz de desacelerar a progressão da infecção pelo HIV (FISCHL, RICHMAN *et al.*; 1987). Ao AZT foram se somando inúmeros medicamentos com mecanismos de ação diversos. Alguns surgiram e permaneceram até os dias de hoje, outros foram retirados do mercado por serem responsáveis por reações adversas graves.

Hoje conta-se com 21 diferentes medicamentos geralmente prescritos em esquemas antirretrovirais compostos de três drogas, com pelo menos dois mecanismos

de ação distintos (ex: medicamentos que inibem a enzima protease [IP] ou transcriptase reversa [INTR]).

A evolução do conhecimento permitiu o desenvolvimento de medicamentos mais potentes e mais robustos em relação ao número de mutações necessárias para que o vírus desenvolva resistência a eles. Entretanto, apesar do progresso obtido e do benefício oferecido pelo uso de antirretrovirais na sobrevivência das pessoas que vivem com HIV, todos os medicamentos disponíveis apresentam um número importante de reações adversas que vão desde náuseas, vômitos e diarreia, até alterações estigmatizantes dos depósitos de gordura corporal, conhecidas como lipodistrofia, passando por alterações metabólicas, anemia, e perda de função renal, entre outros.

O início da utilização de ARVs é um dos processos mais importantes na vida da pessoa infectada pelo HIV. Deve-se avaliar sua situação clínica, sua disposição de usar medicamentos, suas condições de vida, relações, etc.

Os pacientes com certa frequência não conseguem tolerar suas reações adversas, um dos principais fatores que levam a falta de adesão ao tratamento.

A aderência à terapia é um constante desafio, devido a barreiras de acesso aos serviços, o preconceito e a discriminação com que os portadores do HIV convivem diariamente, o difícil entendimento dos esquemas de tratamento que muitas vezes envolvem um número elevado de comprimidos, esquemas de horários complexos e diferentes relações com alimentos.

A baixa adesão pode levar à redução dos níveis séricos dos medicamentos, a seleção de cepas com mutações virais de resistência e desenvolvimento de falha aos medicamentos, que é um dos fatores que contribuem para a troca de esquema antiviral (HECHT, GRANT *et al.*; 1998; MCNABB, ROSS *et al.*; 2001; MALTA, MAGNANINI *et al.*; 2010).

Para melhor explicar todo o processo desde a infecção pelo HIV até o início de TARV, a introdução deste estudo se encontra subdividida em cinco seções, que abordam mais detalhadamente as recomendações para o uso de ARVs e tratamento, o perfil tóxico dos medicamentos e sua utilização no Brasil.

Este estudo tem como objetivo estimar a frequência e magnitude de troca de medicamentos/esquemas terapêuticos causados por reações adversas relacionados

aos ARVs bem como os fatores associados à sua ocorrência em pessoas vivendo com HIV e AIDS.

### **1. 1 Monitoramento da Infecção pelo HIV e Recomendações do Uso de Antirretrovirais**

A avaliação da necessidade do uso de ARVs passa pelo monitoramento do número de células (linfócitos) TCD4+, alvo principal do vírus no organismo e um dos responsáveis pela imunidade celular do organismo, e, secundariamente, pela medida da carga viral (CV) do HIV, que pode ser definida como a quantidade de vírus no sangue e sua capacidade de replicação no organismo. A CV é apenas um auxiliar na indicação da medicação, feita primariamente a partir da contagem de linfócitos TCD4+, mais importante indicador de sucesso terapêutico que permite reduzir a CV a níveis indetectáveis no sangue e de falha terapêutica, quando, na vigência do uso de ARVs a CV volta a ser detectada no sangue.

Quanto mais baixa estiver a contagem das células TCD4+, maior é o risco de progressão para AIDS, o tempo para o desenvolvimento da AIDS após a soroconversão é de, em média, dez anos (estágio onde a doença se torna mais avançada especialmente se associada a CV elevada (maior que 100.000 cópias/ml), esse estágio da doença irá fazer com que a imunidade fique comprometida, levando ao aparecimento de doenças oportunistas (BACCHETTI e MOSS; 1989).

A decisão de iniciar a TARV deverá ser sempre avaliada, e depende de alguns fatores como, a da tendência de queda da contagem de linfócitos TCD4+ e/ou de elevação da carga viral, da motivação do paciente para iniciar o tratamento, sua capacidade de adesão e a presença de co-morbidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2008).

Até o penúltimo consenso brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2008), os ARVs estavam indicados quando as células TCD4 atingissem níveis inferiores à 350 céls/mm<sup>3</sup>, pois os benefícios da utilização da medicação ainda não estavam bem claros em relação aos possíveis riscos advindos de seu uso continuado.

Entretanto as recomendações de uso dos ARVs tem se modificado ao longo dos tempos e, atualmente, em função de estudos que mostram que o tratamento mais

precoce retarda a progressão do processo inflamatório secundário à infecção pelo HIV, o início dos ARVs está sendo recomendado novamente para pacientes assintomáticos com contagem de células CD4  $< \text{ou} = 500/\text{mm}^3$ , para todos os pacientes, e, em alguns casos especiais, mesmo anteriormente (LEWDEN, CHENE *et al.*; 2007; OBEL, OMLAND *et al.*; 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2013). A terapêutica deve ser também considerada para pacientes assintomáticos com contagem de células CD4  $> 500/\text{mm}^3$  quando na presença de fatores agravantes como doença renal, doença neurológica, co-infecção com vírus das hepatites B e C e etc (THOMPSON, ABERG *et al.*; 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2013).

Os medicamentos ARVs trazem benefícios como o aumento da expectativa e a melhora da qualidade de vida, a preservação ou a restauração do sistema imunológico. Um grande estudo de coorte realizado com pacientes europeus e norte-americanos mostrou um acréscimo de 13,3 anos na expectativa de vida de pacientes que iniciaram o uso de ARVs (HOGG R, LIMA V *et al.*; 2008).

O tempo de sobrevivência de um paciente é indefinido e varia de indivíduo para indivíduo, estudos atuais demonstraram que indivíduos soropositivos na ausência de TARV, foram a óbito muito mais cedo por causas não relacionadas à AIDS do que indivíduos soronegativos, com mais de duas décadas de diferença (49,0 vs 70,9 anos) (WADA, JACOBSON *et al.*; 2013).

Não obstante, vários estudos têm mostrado que, apesar dos avanços na área da TARV, o tempo de vida dos pacientes com infecção por HIV, ainda está aquém do que o da população geral, mesmo naqueles que possuem contagem de células CD4 elevadas (BHASKARAN, HAMOUDA *et al.*; 2008; HOGG R, LIMA V *et al.*; 2008; HARRISON, SONG *et al.*; 2010).

## **1. 2 Medicamentos Antirretrovirais**

O Brasil foi um dos primeiros países em desenvolvimento a garantir o acesso universal e gratuito aos medicamentos ARVs, através do Sistema Único de Saúde (SUS).

No fim dos anos 80, o Ministério da Saúde iniciou a distribuição de ARVs e medicamentos para o tratamento de infecções oportunistas na rede pública de saúde, inicialmente com certas restrições. Somente em 1991 a distribuição foi ampliada, mas ainda admitindo esquemas de monoterapia e o duplo tratamento com Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INTR) e Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR) em algumas situações. A partir de 1996 foram incorporados medicamentos de alta potência como Inibidores de Protease (IP) e Fusão (IF) (GALVAO; 2002; LEVI e VITORIA; 2002; TEIXEIRA, VITORIA *et al.*; 2004; GALVAO; 2005; MACHADO; 2006; OKIE; 2006; GRECO e SIMAO; 2007), seguidos dos Inibidores da Integrase e mais recentemente, os inibidores dos co-receptores CCR5, aprovados pelo Federal Drug Administration dos Estados Unidos em 2007 (ATHE TSIBRIS; 2007). A partir de novembro de 1996, o governo brasileiro através da Lei n°. 9.313, ratificando o texto constitucional, garantiu o acesso à TARV para todos os cidadãos brasileiros com AIDS, sem nenhum custo.

Para a normatização da distribuição e do uso dos ARVs no Brasil, a Política de Medicamentos do Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/AIDS) estabeleceu importante estratégia de desenvolvimento de recomendações técnicas consensuais, por meio de comitês assessores específicos para adultos e adolescentes maiores de 13 anos de idade, crianças e gestantes (DOURADO, VERAS *et al.*; 2006; HACKER, KAIDA *et al.*; 2007).

A disponibilidade do tratamento ARV, gratuitamente, para todas as pessoas notificadas com AIDS, causou impacto notável na realidade da epidemia no Brasil, com redução da morbi-mortalidade, diminuição das internações hospitalares, e progressiva mudança na maneira da sociedade e dos profissionais da saúde na sua relação com os pacientes, oferecendo assistência ambulatorial especializada, hospital-dia e assistência terapêutica (DOURADO, VERAS *et al.*; 2006; SADALA e MARQUES SDE; 2006).

Ainda não existe uma cura para esta infecção, mas com o auxílio do tratamento ARV continuado, o resultado é uma supressão quase total da replicação do HIV.

### **1. 3 Antirretrovirais Disponíveis no Brasil**

Atualmente, 21 medicamentos ARVs compõem o conjunto de drogas oferecidas para o tratamento de pessoas com HIV, no País, em 37 diferentes formulações pediátricas e para uso de adultos. A incorporação de novos ARVs e a retirada de outros, considerados inapropriados à luz do conhecimento atual, é feita sempre que avaliada pertinente pelos comitês assessores em uma avaliação criteriosa de cada droga individualmente, as evidências presentes na literatura e a relação custo efetividade para a saúde da população e para o país.

**Quadro 1. Antirretrovirias disponíveis atualmente no Brasil.**

<b>Classe</b>	<b>Antiretroviral</b>	<b>Ação</b>
Inibidores Nucleosídeos /Tídicos da Transcriptase Reversa (INTR)	Abacavir (ABC) Didanosina (DDI) Zidovudina (AZT) Tenofovir (TDF) Lamivudina (3TC) Estavudina (D4T) Combinação (AZT+3TC)	Atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR)	Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Etravirina (ETV)	Bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.
Inibidores de Protease (IP)	Atazanavir (ATV) Indinavir (IDV) Nelfinavir (NFV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FPV) Ritonavir (RTV) Lopinavir/r (LOP+RTV= LOP/r) Saquinavir (SQV) Tipranavir (TPV)	Atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV
Inibidores de Fusão (IF)	Enfuvirtida (T20)	Impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir
Inibidor da Integrase (II)	Raltegravir (RAL)	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do

		DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.
--	--	--

Fonte: Ministério da Saúde Programa Nacional de DST e AIDS

Os medicamentos ARVs atuam no bloqueio da ação de sítios e enzimas que serviriam para a entrada, replicação, integração, configuração proteica e funcionamento do HIV. As drogas devem ser usadas em combinações, normalmente com associação de três drogas para início de tratamento, que deve sempre incluir 2 INTR associados a 1 INNTR ou a 1 IP reforçado com RTV, a monoterapia não é recomendada para o tratamento, devido ao inevitável surgimento de resistência viral.

#### 1. 4 Principais Reações Adversas dos Antirretrovirais

Apesar dos medicamentos ARVs serem de grande importância para o aumento da sobrevivência dos indivíduos infectados, eles podem causar reações adversas de diversos e de diferentes graus, dificultando a adesão ao tratamento a ponto de, algumas vezes, tornar intolerável sua continuação.

As reações adversas descritas na literatura causam sintomas que podem passar em poucos dias e que em geral ocorrem no início do primeiro esquema, ou que podem ocorrer ao longo dos anos de utilização da medicação ARV.

#### Quadro 2. Antirretrovirais recomendados para início de tratamento e os reações adversas mais comuns no início de terapia.

Classe	ARV	Reações Adversas
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR)	AZT (zidovudina)	Náuseas, anorexia, cefaléia, alterações no paladar, mal estar e insônia são frequentes nas primeiras quatro semanas.
	3TC (lamivudina)	Habitualmente bem tolerada, sendo rara a ocorrência de reações adversas. Eventualmente, pode ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica.
	DDI EC (didanosina)	Náuseas, vômitos, diarreia e anorexia são frequentes nas primeiras quatro semanas. Pancreatite, com ou sem dor abdominal, pode ocorrer nas primeiras quatro semanas, mas geralmente é mais tardia.

	TDF (tenofovir)	Normalmente bem tolerado. O risco de toxicidade renal associado ao uso de TDF é de 1,5/1000 pacientes/ano e pode cursar com elevação da uréia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insipidus. A disfunção tubular proximal demonstrada laboratorialmente mediante o aumento da beta-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemia, hiperuricúria, hipofosforemia, hipocalemia e acidose metabólica.
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTTR)	EFV (efavirenz)	Sintomas associados ao sistema nervoso central, tais como tonturas, "sensação de embriaguez", sonolência ou insônia, dificuldade de concentração logo após a tomada do medicamento e sonhos vívidos (sensação forte de realidade), que podem tornar o medicamento intolerável.
		Exantema, geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves, como a Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.
	NVP (nevirapina)	Exantema, geralmente maculopapular, de tipo eritema multiforme, é a principal reação adversa no início do tratamento com NVP, acometendo 7% dos pacientes, sendo que destes, menos de 1% progridem para síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica.
Inibidores de Protease (IP)	LOP/r (lopinavir)	Diarréia (14 a 24%), náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaléia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia.
		Outras reações adversas menos frequentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.
	ATV (atazanavir)	Náuseas, vômitos, diarréia, exantema, cefaleia, tontura, aumento da bilirrubina total, principalmente da fração indireta (35 a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos.

Fonte: Ministério da Saúde Programa Nacional de DST e AIDS

### 1. 5 Perfil dos Medicamentos Mais Utilizados no Brasil

O esquema ARV, na grande maioria das vezes, é iniciado com a associação (AZT/3TC), esta é a associação mais estudada em ensaios clínicos randomizados e apresenta resposta virológica equivalente a outras combinações de 2 INTR e habitualmente é bem tolerada (BARTLETT, FATH *et al.*; 2006). É um esquema utilizado em todo mundo por possuir um menor custo quando comparados aos outros grupos e um menor número de reações adversas em relação, principalmente ao D4T (estavudina) e ao DDI (didanosina) (SHAFER, SMEATON *et al.*; 2003). A anemia é a



principal reação adversa relacionado ao AZT, e a lipoatrofia é um evento que pode ocorrer a longo prazo. Quanto ao DDI a toxicidade mais grave associada a sua utilização é a pancreatite. Embora até 20% dos indivíduos tratados com DDI possam desenvolver aumentos nos níveis séricos de amilase, a taxa de pancreatite clínica chega a 7% (KAHN, LAGAKOS *et al.*; 1992; SPRUANCE, PAVIA *et al.*; 1994).

Atualmente devido a sua relação com lipoatrofia e existência de outras opções terapêuticas com melhor perfil de toxicidade, o D4T não é mais recomendado como opção para início da terapia e tem seu uso restrito no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2013).

A associação de TDF (tenofovir) com 3TC (lamivudina) apresenta um perfil de toxicidade favorável em relação à lipodistrofia e toxicidade medular quando comparado ao AZT. Sua maior desvantagem é o maior risco de nefrotoxicidade, vinculada ao TDF, particularmente em pessoas com diagnóstico de diabetes, pessoas de raça negra, hipertensos, em uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos e idosos. Pessoas com doença renal pré-existente devem usar preferencialmente outra associação (BARTLETT, FATH *et al.*; 2006). Quanto aos outros ARVs que fazem parte do esquema com INTR, a opção é feita entre um INNTR ou um IP, para compor o tratamento inicial.

Alguns estudos foram feitos para comparar estas associações, por exemplo, um ensaio clínico randomizado, o ACTG (Aids Clinical Trial Group) 5142 comparou esquemas iniciais envolvendo 2INTR e EFV (efavirenz) (INNTR) com 2INTR e LOP/r (lopinavir/ritonavir) (IP), demonstrou que os resultados em relação a supressão viral (CV <50 cópias/ml) nos pacientes do grupo com EFV obteve (89 % de supressão viral) e foram superiores ao grupo LOP/r (77%) . Quanto a toxicidade, o grupo INNTR de modo geral se mostra com um perfil mais favorável, em relação aos IP, raramente estão associados a manifestações gastrointestinais, tais como náusea, diarreia e vômitos, portanto esquemas com INNTR tem sido a principal escolha para terapia inicial (SHAFER, SMEATON *et al.*; 2003; HAUBRICH RH, RIDDLE S *et al.*; 2007). Além disso, reações adversas, particularmente dislipidemia e resistência periférica à insulina, parecem ser menos freqüentes com o uso de esquemas contendo INNTR. No entanto, a troca com objetivo de reduzir estas reações ainda é controversa (GUPTA, HILL *et al.*;

2008). No Brasil estão disponíveis, atualmente, os três INNTR existentes no mercado, o EFV, a NVP (nevirapina) e a ETV (etravirina).

Em relação ao grupo dos medicamentos IP, como primeira escolha opta-se pelo LOP/r. De acordo com alguns estudos que se basearam pela experiência de uso, revelando alta potência e durabilidade deste medicamento. Em relação a toxicidade é frequente a ocorrência de reações gastrointestinais (diarréia) e dislipidemias envolvendo esquemas com LOP/r, quando comparados a associações que envolvem INNTR, particularmente o EFV (RIDDLER, HAUBRICH *et al.*; 2008).

A associação com ATV/r (atazanavi/ritonavir) é uma alternativa quando combinando com terapias com IP, devido ao seu perfil de toxicidade e eficácia na supressão viral. Uma desvantagem é o maior custo e o risco do seu uso sem o RTV, o que pode ocasionar acúmulo de mutações na protease. Por outro lado, a combinação LOP/r está associada à maior ocorrência de dislipidemia e o ATV/r determina hiperbilirrubinemia indireta e icterícia (MOLINA, ANDRADE-VILLANUEVA *et al.*; 2010; TREMBLAY, TROTTIER *et al.*; 2011).

### Quadro 3. Esquemas antirretrovirais para início de tratamento no Brasil.

1° escolha	2° escolha
<u>2 INTR + INNTR</u> (AZT ou TDF)+3TC+EFV	<u>2 INTR + INNTR</u> (AZT ou TDF)+3TC+NVP
<u>2 INTR + IP</u> (AZT ou TDF) +3TC+LOP/r	TDF+3TC+EFZ DDI EC+ 3TC+ (EFZ ou NVP) ABC+3TC+ (EFZ ou NVP)
	<u>2 INTR + IP</u> (AZT ou TDF)+3TC+ATV/r (ABC ou DDI EC)+3TC+ATV/r (TDF ou ABC)+3TC+LOP/r DDI EC+3TC+LOP/r

Fonte: Ministério da Saúde Programa Nacional de DST e AIDS

É importante ressaltar que alguns medicamentos hoje não recomendados ou até mesmo excluídos do consenso, já foram uma importante opção ou até mesmo a única opção disponível, no passado, para alguns indivíduos.

## 2 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão bibliográfica foi realizada utilizando os principais termos relacionados aos medicamentos ARVs e suas reações adversas, que no total foram identificados 3401 artigos.

Grande parte dos artigos foram excluídos a partir do título, com a leitura dos abstracts selecionados a partir do título, foram identificados cerca de 300 artigos de interesse, a maior parte deles compondo esta revisão.

Nesta revisão de literatura foram utilizadas diferentes estratégias de busca descritas abaixo:

(antiretroviral[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND "adult"[MeSH Terms] AND "2002/05/01"[PDat] : "2012/04/27"[PDat]) – 570 artigos

((("antiretroviral therapy, highly active"[MeSH Terms] OR ("antiretroviral"[All Fields] AND "therapy"[All Fields] AND "highly"[All Fields] AND "active"[All Fields]) OR "highly active antiretroviral therapy"[All Fields] OR ("highly"[All Fields] AND "active"[All Fields] AND "antiretroviral"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]))) AND ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND "adult"[MeSH Terms] AND "2002/05/01"[PDat] : "2012/04/27"[PDat]) – 1068 artigos

"Antiretroviral Therapy, Highly Active/adverse effects"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND "adult"[MeSH Terms] AND "2002/05/01"[PDat] : "2012/04/27"[PDat]) – 1763 artigos

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Atualmente diversos tipos de medicações ARVs são distribuídos no Brasil, e sua combinação reduziu drasticamente a morbidade e mortalidade associado ao HIV também melhorando o prognóstico e sobrevida a longo prazo dos pacientes infectados. No entanto, apesar do grande conhecimento acerca das reações adversas relacionados às medicações ARVs, eles ocorrem freqüentemente, e observá-las é de grande valia para o melhor manejo do tratamento.

As reações adversas relacionados aos ARVs que se diferenciam pela frequência de sua ocorrência ou pela gravidade, e que até hoje foram descritos na literatura, serão aprofundados nesta revisão.

#### 3. 1 Alterações Hematológicas

A infecção pelo HIV envolve primariamente um subgroupo de linfócitos T, os linfócitos TCD4, embora outras células possam ser invadidas pelo vírus, incluindo linhagens celulares no interior do sistema hematopoiético. Juntamente com os processos inflamatórios e neoplásicos, a invasão do tecido hematopoiético pelo HIV explicam as alterações hematológicas observadas durante o curso da infecção. O exame da medula óssea de portadores do HIV mostra alterações de diferentes graus de uma ou mais linhagens celulares (a displasia eritróide pode ser encontrada em mais de 50% destes pacientes) (TRIPATHI, MISRA *et al.*; 2005).

As características morfológicas da medula óssea estão fortemente associadas às citopenias encontradas no sangue periférico como a anemia, a granulocitopenia e a plaquetopenia, frequentemente descritas, sendo as alterações dos níveis de hemoglobina, contagem de linfócitos e contagem de plaquetas inversamente associadas aos níveis das células TCD4. Por outro lado, a anemia está independentemente associada com maior mortalidade nesta população, tendo um impacto significativo sobre os resultados clínicos e de qualidade de vida (DE SANTIS, BRUNETTA *et al.*; 2011).

A anemia, na infecção pelo HIV é caracterizada pela multifatorialidade. A mais frequente causa de anemia na infecção pelo HIV é a anemia da doença crônica

(COYLE; 1997). A ela se associam a perda sanguínea, que pode estar vinculada a doenças neoplásicas ou a lesões gastrointestinais que acompanham as infecções oportunistas, e três mecanismos básicos relacionados à produção por órgãos hematopoiéticos: a redução da produção de células vermelhas, o aumento da destruição ou a produção não efetiva destas mesmas células.

A trombocitopenia encontrada em portadores do HIV tem como sua principal causa a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) que ocorre em mais do que 30% dos pacientes com AIDS (PATERSON, SWINDELLS *et al.*; 2000). A granulocitopenia absoluta, por sua vez, tem, na sua cadeia causal, a inibição da granulopoiese provocada pelo próprio HIV, a infiltração da medula óssea por outros agentes infecciosos ou por neoplasias, a neutropenia autoimune e o hiperesplenismo (COYLE; 1997).

Aos efeitos da infecção pelo HIV sobre o sistema hematopoiético, se somam as reações adversas de múltiplos medicamentos utilizados para tratar infecções oportunistas que ocorrem no curso da imunodepressão provocada pelo HIV e, em especial as reações adversas dos medicamentos ARVs. Em pacientes com infecção avançada por HIV, o AZT tem sido conhecido por causar toxicidade da medula óssea resultando em anemia e/ou neutropenia, que resolve rapidamente quando a droga é interrompida (MOORE, KERULY *et al.*; 1998; SULLIVAN, HANSON *et al.*; 1998).

O AZT inibe a proliferação de células progenitoras do sangue de uma forma dependente da dose e, desta maneira, causa anemia (GROOPMAN; 1990; MILES; 1992). A anemia grave e a neutropenia podem se desenvolver, especialmente quando as reservas da medula óssea estão reduzidas, secundariamente a deficiência da vitamina B12 ou de infecções oportunistas (RICHMAN, FISCHL *et al.*; 1987).

Alguns estudos mostram que o fato de não utilizar um esquema ARV contendo o AZT, pode evitar problemas relacionados aos parâmetros hematológicos. Como um estudo prospectivo realizado na Índia, que acompanhou por 6 meses 98 indivíduos que iniciaram TARV. Neste estudo, cujo principal objetivo era avaliar a incidência de anemia e o padrão de ocorrência da anemia induzida pelo AZT onde dois grupos foram avaliados, um que utilizava AZT (55 indivíduos) como parte do esquema terapêutico e outro que utilizava D4T (43 indivíduos). No grupo que utilizou AZT, foram identificados

19 indivíduos com anemia enquanto que no grupo tratado com D4T, apenas dois apresentaram anemia. No estudo, a incidência de anemia induzida pelo AZT foi de 34,5% (RAJESH, VIDYASAGAR *et al.*; 2011).

Um estudo retrospectivo que incluiu 1.647 indivíduos com 18 anos ou mais, entre os anos de 2000-2005, também avaliou a incidência de anemia em pacientes que utilizavam AZT como parte do esquema terapêutico comparados com aqueles que não utilizavam. O grupo que usou AZT possuía 529 indivíduos sem anemia e 69 com anemia, e o grupo de comparação havia 965 indivíduos sem anemia e 84 com anemia. A conclusão foi a de que indivíduos que não apresentavam anemia antes da terapia e iniciaram ARVs com um esquema contendo o AZT, possuem um risco três vezes maior de desenvolver anemia nos primeiros 6 meses de tratamento e um risco duas vezes maior após dois anos de tratamento, percebeu-se também, que o risco aumentado no grupo tratado com AZT, era atribuível, principalmente, àqueles indivíduos que possuíam CD4<200 cópias/ml e àqueles que iniciaram a terapia com Hb<11,0 g/dL (CURKENDALL, RICHARDSON *et al.*; 2007).

Outro estudo avaliou a taxa de incidência de alterações hematológicas em 1089 indivíduos, em Uganda, que receberam D4T entre 2003-2007 e trocaram o esquema para o AZT. Verificou-se que a taxa de incidência de leucopenia (1.05/100 pessoa-mês) e anemia (0.44/100 pessoa-mês) eram maiores nos indivíduos que utilizaram o AZT, apenas a trombocitopenia (0.32/100 pessoas-mês) foi maior em quem seguiu com o D4T (FORNA, MOORE *et al.*; 2009).

Outros ARVs não possuem esta característica de causar a anemia, porém, existe na literatura, um relato de caso que identificou anemia hemolítica em uma mulher de 36 anos de idade recebendo EFV. O quadro foi revertido, em 2 a 3 semanas, quando o EFV foi substituído por LOP/r.(FREERCKS, MEHTA *et al.*; 2006).

Em relação à trombocitopenia, o DDI, o IDV (indinavir) e o RTV além da DLV (delavirdina) e do NFV (nelfinavir), todos atualmente em desuso exceto o RTV, demonstraram, em alguns poucos estudos, associação à sua ocorrência, no espectro do tratamento da infecção pelo HIV, por redução da produção de megacariócitos (VOLBERDING, BAKER *et al.*; 2003). Por outro lado, o AZT, o NFV, o RTV e a DLV

também foram relacionados à redução da produção de neutrófilos pela medula óssea e a consequente neutropenia periférica (VOLBERDING, BAKER *et al.*; 2003).

### **3. 2 Alterações Metabólicas/ Dislipidemia, Risco Cardiovascular e Diabete**

Uma redução significativa na mortalidade relacionada ao HIV tem ocorrido a partir da introdução de esquemas combinados em 1996. Entretanto, complicações metabólicas associadas a TARV surgiram como uma causa importante de morbimortalidade e piora da qualidade de vida entre os pacientes (POWDERLY; 2002).

Alterações metabólicas, tais como o desenvolvimento de dislipidemia, resistência à insulina, intolerância à glicose, e redistribuição anormal de gordura corporal (perda de tecido adiposo subcutâneo e aumento da gordura visceral), conhecida como síndrome de lipodistrofia, são frequentemente associadas ao uso dos ARVs.

Em conjunto, dislipidemia, resistência insulínica, anormalidade na distribuição de gordura corporal e hipertensão arterial estão associadas ao quadro clínico caracterizado como síndrome metabólica. O diagnóstico de síndrome metabólica inclui a presença de obesidade abdominal, como condição essencial, e dois ou mais dos critérios descritos acima (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2008). Estas alterações metabólicas são fatores de risco e também associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CARR, SAMARAS, BURTON *et al.*; 1998; MONTESSORI, PRESS *et al.*; 2004).

Várias reações adversas metabólicas foram associados ao uso de ARVs, e o uso crônico de IP foi um dos primeiros fatores a serem relacionados a tais reações adversas. Um estudo acompanhou por cinco anos (1993-1998) 221 pacientes antes e depois da utilização de IP, com o objetivo principal de avaliar a incidência de distúrbios metabólicos. O resultado foi uma incidência de hiperglicemia 5%, hipercolesterolemia 24%, hipertrigliceridemia 19% e lipodistrofia de 13% respectivamente. O início do tratamento com esquema terapêutico que incluía IP, foi independentemente associado a estas alterações (SULLIVAN e NELSON; 1997; CARR, SAMARAS, BURTON *et al.*; 1998; TSIODRAS, MANTZOROS *et al.*; 2000).

Alguns estudos relataram a relação dos IP com os níveis de lipoproteína (a), sabidamente conhecido por ser um fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronária (PERIARD, TELENTI *et al.*; 1999; ROBERTS, MUESING *et al.*; 1999). Existem, também, relatos que mostram outras reações adversas vasculares em pacientes infectados pelo HIV recebendo IP (BEHRENS, SCHMIDT *et al.*; 1998; VITTECOQ, ESCAUT *et al.*; 1998).

A hiperglicemia, a resistência à insulina ou a descompensação do diabetes melito (DM) foram notados em pacientes utilizando IP (DUBE, JOHNSON *et al.*; 1997; DUBE; 2000). Esse conjunto, dislipidemia e hiperglicemia, estão associadas ao risco aumentado de infarto do miocárdio (PASSALARIS, SEPKOWITZ *et al.*; 2000; HOLMBERG, MOORMAN *et al.*; 2002).

A partir de vários estudos (EASTONE e DECKER; 1997; HENGEL, WATTS *et al.*; 1997; VISNEGARWALA, KRAUSE *et al.*; 1997; CARR, SAMARAS, CHISHOLM *et al.*; 1998; WALLI, HERFORT *et al.*; 1998; YARASHESKI, TEBAS *et al.*; 1999; TEBAS, POWDERLY *et al.*; 2000; KELLEY e GOODPASTER; 2001) surgiu uma possível relação causal entre utilização do IP e níveis anormais de lipídios, hiperglicemia, resistência à insulina, desenvolvimento de diabetes e alteração do metabolismo ósseo. A relação causal entre metabolismo da glicose alterado e a utilização do IP foi confirmada pela redução da hiperglicemia ou diabetes depois da interrupção do IP (DUBE, JOHNSON *et al.*; 1997; WALLI, HERFORT *et al.*; 1998; BEHRENS, DEJAM *et al.*; 1999; MARTINEZ, CONGET *et al.*; 1999).

### 3. 2. 1 Dislipidemia

Muitos medicamentos ARVs podem induzir alterações no perfil lipídico. Os IP parecem estar mais consistentemente envolvidos com a alteração dos níveis de lipídios, em comparação com outras classes de ARVs. No entanto, ainda é incerto se essas complicações tem relação apenas com o uso de IP ou se podem estar relacionadas com a interação entre as classes de ARVs.

Neste sentido, a elevação do colesterol também tem sido observada com a utilização de EFV e INTR tais como o D4T (FICHTENBAUN; 2006). Alguns estudos, em



particular, mostraram a associação da hiperlipidemia à exposição longa aos ARVs (D4T, EFV e NVP) (TSIODRAS, MANTZOROS *et al.*; 2000; DUBE e FENTON; 2003).

Em protocolo desenvolvido em Dusseldorf, na Alemanha, o uso de IP e INNTR se mostraram associados a um aumento de colesterol total e LDL (low density lipoprotein), enquanto os INTR não pareciam causar alterações significativas (MAUSS, STECHEL *et al.*; 2003). Um estudo que tinha o objetivo de avaliar o perfil lipídico em pacientes tratados com IP com lipodistrofia e dislipidemia, que trocaram o esquema para EFV, mostrou que a troca não melhorou os níveis lipídicos (ESTRADA, DE VILLAR *et al.*; 2002), ratificando o resultado encontrado em outro estudo, realizado no mesmo período, no qual o EFV foi o desencadeador de hiperlipidemia grave em pacientes em TARV (BONNET, BONAREK *et al.*; 2002).

A redistribuição de gordura ou lipodistrofia, diabetes hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia resistência à insulina e diabetes têm sido amplamente relatados em pacientes tratados com esquemas baseados em IP (DUBE, JOHNSON *et al.*; 1997; SULLIVAN e NELSON; 1997; CARR, SAMARAS, BURTON *et al.*; 1998; WALLI, HERFORT *et al.*; 1998; BEHRENS, DEJAM *et al.*; 1999; MARTINEZ, CONGET *et al.*; 1999; DUBE; 2000; TSIODRAS, MANTZOROS *et al.*; 2000)

Em particular, a dislipidemia ocorre em até 70-80% dos indivíduos infectados com HIV que receberam TARV (CALZA, MANFREDI *et al.*; 2004), mas ele pode estar associado, principalmente, a todos os IP disponíveis (SULLIVAN e NELSON; 1997; CARR, SAMARAS, BURTON *et al.*; 1998; MULLIGAN, GRUNFELD *et al.*; 2000; BENSON, DEEKS *et al.*; 2002; SAVES, RAFFI *et al.*; 2002; GUTIERREZ, PADILLA *et al.*; 2003). A hipertrigliceridemia, entretanto, parece ser mais frequente em indivíduos tratados com RTV e SQV ou LOP + RTV em combinação (SULLIVAN e NELSON; 1997; CARR, SAMARAS, BURTON *et al.*; 1998).

O desenvolvimento de hiperlipidemia com a utilização de IP aparenta estar relacionada com o tempo de uso. Entretanto, anormalidades lipídicas séricas podem ocorrer logo após o início da terapia, geralmente entre 3 e 12 meses, e seu início pode ser mais rápido em pacientes recebendo um regime contendo RTV (semanas a meses) (PERIARD, TELENTI *et al.*; 1999; FUNG, KIRSCHENBAUM *et al.*; 2000).

Estudos recentes realizados no Brasil também mostraram esta relação ARV e dislipidemia.

Um estudo transversal, brasileiro, que tinha o objetivo avaliar o impacto de TARV sobre o perfil lipídico e a prevalência de dislipidemia/lipodistrofia pré e pós TARV, com base em registros médicos de 2002 a 2006, incluiu 620 indivíduos que preencheram os critérios de elegibilidade (possuir pelo menos um teste de lipídios ou um diagnóstico clínico ou laboratorial de dislipidemia / lipodistrofia). Neste estudo foi encontrada uma prevalência de dislipidemia/lipodistrofia que quase triplicou pós o início da TARV (11,3% pré e 32,4% pós TARV) mostrando também maior associação com esquemas baseados em INTR juntamente com um IP, especialmente quando o D4T compunha o esquema (CECCATO, BONOLO *et al.*; 2011).

Outro estudo brasileiro que também tinha o objetivo estimar a prevalência de dislipidemia encontrou uma prevalência de 66,7% de dislipidemia. O colesterol HDL (high density lipoprotein) baixo foi a alteração mais freqüente (53,5%), seguida pelo aumento de alto triglicerídeos (36,1%). Pacientes que receberam IP tiveram um risco 5,2 vezes superior (95% IC: 1,8-14,8) de dislipidemia, mesmo depois de ajustar para o sexo, a idade e a duração da infecção por HIV/AIDS (NERY, MARTELLI *et al.*; 2011).

Um estudo que foi realizado no sul do Brasil, num centro de referência em HIV, avaliou a prevalência de síndrome metabólica nestes pacientes. O estudo incluiu 1240 indivíduos tratados e não tratados com TARV, encontrando uma prevalência total de 24,7% de síndrome metabólica na população estudada (ALENCASTRO, FUCHS *et al.*; 2011). Outro estudo, também no mesmo centro, utilizou diferentes critérios de classificação para síndrome metabólica (NCEP-ATPIII, IDF e AHA/ NHLBI) e verificou o impacto de cada componente para o diagnóstico. Quanto ao risco atribuído a população, utilizando o critério AHA/ NHLBI, verificou-se que 80% da prevalência da síndrome metabólica foi explicada pelo aumento da circunferência abdominal especialmente em homens e os triglicerídeos foram responsáveis pelo maior impacto dentre todos os critérios, independentemente de cor da pele, idade ou uso de TARV (ALENCASTRO, WOLFF, OLIVEIRA *et al.*; 2012).

Enfim, as consequências da utilização a longo prazo da TARV associada a hiperlipidemia, não são completamente compreendidas, dificultando muitas vezes o

manejo do tratamento e podendo levar a um aumento do risco prematuro de doenças coronárias, conforme relatos já existentes em literatura, em jovens soropositivos que receberam IP (CALZA, MANFREDI *et al.*; 2004).

### 3. 2. 2 Doença Cardiovascular

Alguns tipos de TARV, especialmente aqueles que incluem IP, demonstram que causam, numa proporção elevada de indivíduos com HIV, distúrbios metabólicos (dislipidemia, resistência à insulina) e (lipodistrofia / lipoatrofia) alterações somáticas que estão associados com um risco aumentado de doença cardiovascular (doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral). A patogênese da TARV associada a síndrome metabólica e seu perfil tóxico é complexo, e vários fatores estão envolvidos, incluindo efeitos diretos da TARV sobre o metabolismo lipídico, a função endotelial nos adipócitos, a ativação de citocinas pró-inflamatórias, e a disfunção mitocondrial (BARBARO e IACOBELLIS; 2009).

A introdução da TARV preveniu infecções oportunistas e reduziu a incidência de miocardite, reduziu a prevalência de cardiomiopatia associada ao HIV em cerca de 30%, e a prevalência de comprometimento cardíaco de malignidades associados a AIDS em cerca de 50%. No entanto, a TARV, principalmente aquelas que incluem IP, foram demonstrados como potenciais causadores, numa elevada percentagem de pacientes infectados com HIV, de síndrome metabólica e diabetes que podem estar associadas com um aumento do risco de doença cardiovascular (cerca de 1,4 eventos cardíacos por 1000 anos de terapia de acordo com o escore de Framingham<sup>1</sup>) (BARBARO; 2005; GRINSPOON e CARR; 2005).

A disfunção e o dano endotelial também têm sido descritos em pacientes soropositivos em TARV, especialmente aqueles que utilizam IP e INTR, interrompendo o citoesqueleto de actina das células endoteliais (FIALA, MURPHY *et al.*; 2004; FIALA, POPIK *et al.*; 2004).

---

<sup>1</sup> Desenvolvida nos Estados Unidos a partir de um grande estudo de coorte, Estudo de Framingham. Utilizada para medir o risco de uma pessoa desenvolver algum tipo de doença coronária em 10 anos.

Grandes estudos de coorte mostraram relação explícita entre doença coronária e IP ou uso de ARV. Um grande estudo retrospectivo de 73.336 indivíduos soropositivos em TARV, entre 1996 e 1999, incluindo 68 hospitais universitários franceses, sugeriu que o esquema contendo IP com longo tempo de exposição, estava associado a um aumento da incidência de infarto do miocárdio.

A expectativa da população em geral, desenvolver infarto do miocárdio, considerando a idade ajustada, é de 10,8 por 10.000 pessoas/ano. Pacientes que foram expostos aos IP apresentaram taxas de 8,2, 15,9 e 33,8 infartos do miocárdio por 10.000 pessoas/ano, com exposições de IP <18 meses, 18-29 meses e 30 meses respectivamente (MARY-KRAUSE, COTTE *et al.*; 2003). Do mesmo modo, em uma análise retrospectiva de 5672 pacientes de um estudo ambulatorial desenvolvido ao longo de mais de 9 anos, a taxa de infartos foram maiores entre pacientes tratados com IP (19 infartos do miocárdio em 3247 pacientes) do que entre aqueles tratados sem IP (2 infartos do miocárdio em 2425 pacientes) (HOLMBERG, MOORMAN *et al.*; 2002).

A literatura, entretanto, não é unânime em relação à associação de doenças cardiovasculares (doença arterial coronária, síndromes coronárias agudas, como angina ou enfarte do miocárdio) e utilização de IP, esta relação ainda é contraditória (HOLMBERG, MOORMAN *et al.*; 2002; MARY-KRAUSE, COTTE *et al.*; 2003) sendo que alguns estudos não encontraram associação (BARBARO, DI LORENZO *et al.*; 2003; FRIIS-MOLLER, WEBER *et al.*; 2003) e outros apresentam resultados mistos, como um estudo retrospectivo, com 951 pacientes HIV positivos, 16 deles apresentaram doença cardíaca (incluindo 8 infartos do miocárdio) no qual a incidência de doença coronária foi associada a fatores tradicionais de risco, como o tabagismo, hipertensão, histórico familiar e os níveis de colesterol, mas não com a utilização de IP. Neste estudo, no entanto, a maior exposição aos INTR (3,7 versus 2,5 anos;  $p = 0,02$ ) e baixa contagem de células CD4 estiveram relacionados ao aumento do risco de doença coronariana (DAVID, HORNUNG *et al.*; 2002). Um estudo recente, que analisou o risco de infarto do miocárdio, em relação à utilização de ARVs, encontrou uma maior associação com o uso de IP (IDV, LOP/r) e INTR (DDI e ABC [abacavir]) (WORM, SABIN *et al.*; 2010).

A preponderância dos dados sugere que, em geral, a TARV faz aumentar o risco de doença coronariana, mas que o risco absoluto permanece baixo em comparação com o risco relacionada à AIDS e suas complicações na ausência de tratamento (FRIIS-MOLLER, SABIN *et al.*; 2003).

### 3. 2. 3 Diabetes melito

O desenvolvimento da resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes pode estar relacionado à infecção pelo HIV subjacente, à contribuição de diferentes tipos de ARVs, ao ganho de peso, à restauração imunológica, bem como um fator não relacionado com o HIV como a predisposição genética (YOON, GULICK *et al.*; 2004; AMOROSA, SYNNESTVEDT *et al.*; 2005; SALEHIAN, BILAS *et al.*; 2005; LEDERGERBER, FURRER *et al.*; 2007).

Desta forma, o risco de a resistência à insulina e diabetes em doentes infectados com HIV que recebem TARV deriva de duas fontes: a exposição aos mesmos fatores ambientais que levariam a um aumento da incidência de tais condições na população em geral e os efeitos negativos sobre o metabolismo da glicose inerentes aos esquemas ARVs (TEBAS; 2008).

Estudos recentes sugerem que indivíduos infectados pelo HIV em TARV estão desenvolvendo diabetes e conseqüentemente aumentando a incidência geral de diabetes (JUSTMAN, BENNING *et al.*; 2003; BROWN, COLE *et al.*; 2005).

Entre os ARVs a única classe que tem sido associada com os efeitos diretos sobre o metabolismo da glicose são os IP. Casos de DM foram relacionados ao uso de IP, aparecendo nos primeiros 7 meses de uso dos medicamentos (DUBE, JOHNSON *et al.*; 1997; VISNEGARWALA, KRAUSE *et al.*; 1997). As outras classes de ARVs exercem os seus efeitos sobre o metabolismo da glicose indiretamente ao afetar alterações na composição corporal. As reações do INTR, particularmente o D4T no metabolismo da glicose, são mais indiretos e relacionados com a lipoatrofia como conseqüência a um longo período de utilização (DE WIT, SABIN *et al.*; 2008).

Um estudo epidemiológico realizado entre 1994 e 2000, em soropositivos, membros do norte da Califórnia Kaiser Permanente Health Plan (DELORENZE G,

HORBERG *et al.*; 2003), cujo objetivo era mostrar a relação entre utilização de IP com a incidência de diabetes, mostrou uma incidência de DM ajustada por idade, que atingiu o pico em 1997, após a introdução de IP em 1996 (de 97,1 casos por 10.000 em 1994 para 188,2, em comparação com 63,1 casos por 10.000 em 1994 para 82,3 em 1998 entre indivíduos soronegativos). Entre os membros que foram tratados no início com IP, a incidência foi de 319 casos por 10.000 em 1996, mas diminuiu em 2000 para 100,8 casos por 10.000 (presumivelmente devido a substituição dos IP por INNTR), em comparação com 83,4 e 88,4 casos por 10.000 soronegativos na população não tratada com um IP, respectivamente. O modelo de regressão multivariada de Poisson, ajustados para fatores demográficos, revelou uma associação significativa entre o uso de IP e diabetes somente quando os modelos foram estratificados por ano: o risco relativo de diabetes em indivíduos tratados com IP em relação aos que não utilizaram nenhuma terapia com IP foi de 2,49 (IC 95% 1,04-5,96) (DELORENZE G, HORBERG *et al.*; 2003).

Um grande estudo de coorte recente, incluiu 1046 indivíduos de 46 clínicas na França e que haviam iniciado TARV em 1997-1999 e os seguiu até 2009, com o objetivo de avaliar a incidência de DM e seus determinantes, mostrou que 111 pacientes desenvolveram diabetes, com uma incidência de 14.1/1000 (pessoas/ano de seguimento), 14,6 nos homens e 12,6 nas mulheres. A incidência atingiu o pico em 1999-2000 (23,2/1000 pessoas/ano de seguimento) e diminuiu a partir daí. A incidência de diabetes foi associada com idade mais avançada, sobrepeso, relação cintura-quadril, lipoatrofia, curto prazo da exposição ao IDV e ao D4T ou DDI (CAPEAU, BOUTELOUP *et al.*; 2012).

Atualmente não apenas os IP estão relacionados com DM. Nesse sentido, um estudo de coorte prospectivo, realizado somente com mulheres que não possuíam diagnóstico de DM no momento da inclusão (1524 infectadas pelo HIV e 564 não infectadas), entre os anos 2000-2006, mostrou que 116 mulheres infectadas pelo HIV e 36 não infectadas desenvolveram DM. Mulheres com HIV que não utilizavam ARVs obtiveram uma taxa de incidência de DM de 1.53/100 pessoas/ano, aquelas que utilizavam ARVs contendo um IP, tiveram uma taxa de 2.50/100 pessoas/ano e as que utilizavam ARVs mas sem IP como parte do esquema, mostraram uma taxa de 2.89/100

pessoas/ano. Nenhuma dessas diferenças foi significativa em relação às mulheres soronegativas (1.96/100 pessoas/ano). Nas mulheres soropositivas, a exposição cumulativa aos INTR esteve associada a um aumento do risco de DM em comparação com nenhuma exposição aos INTR: risco relativo 1,81 (IC 95% 0,83-3,93) entre 0 a 3 anos de exposição e risco relativo de 2,64 (IC 95% 1,11-6,32) para expostos a mais de 3 anos (TIEN, SCHNEIDER *et al.*; 2007).

Outros estudos também relataram outros esquemas que também contribuem para a resistência à insulina e para o desenvolvimento de DM. Uma análise feita com mais de 1.200 pacientes, incluídos no Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), encontrou um aumento de 8% na probabilidade de desenvolver hiperinsulinemia por ano adicional de exposição aos INTR. Em contraste, a exposição cumulativa aos INNTR e aos IP não foi associada a um risco aumentado para hiperinsulinemia (BROWN, LI *et al.*; 2005). De Wit (2008), analisando uma coorte de portadores do HIV (como parte do estudo D:A:D) encontrou evidências de que o D4T, teve uma forte relação com o surgimento de DM, enquanto que outros INTR, AZT e DDI, embora associados, apresentavam um risco menor. Em contraste, nesta coorte, o RTV (IP) e à NVP (INNTR), foram associados com risco reduzido (EASTONE e DECKER; 1997).

É um desafio saber se a infecção pelo HIV, por si só, aumenta o risco de diabetes. Os dados populacionais em geral implicam dificuldades de interpretação pela presença de um grande número de fatores de confusão. Nos portadores do HIV, existem muitos confundidores adicionais que devem ser cautelosamente analisados, como: mudanças sociais, tais como a epidemia de obesidade e sedentarismo crescente, aumentos nas taxas de infecção de HIV em grupos étnicos com susceptibilidade genética para o diabetes tipo 2 (como a hispânica dos EUA e da população do Sudeste Asiático) e o tipo de TARV, entre outros. Por outro lado, a TARV não é um processo estático, ao longo do tempo algum tipo de evento adverso pode provocar a modificação do esquema ARV. Todos estes fatores devem servir para moderar a interpretação dos dados em relação a prevalência de DM em pacientes infectados pelo HIV (SAMARAS; 2009).

### **3. 3 Lipodistrofia**

A partir dos anos 90, foram descritas alterações corpóreas significativas nos pacientes em uso de TARV, denominadas, no seu conjunto, lipodistrofia. Os pacientes com o HIV que recebem TARV, podem desenvolver lipodistrofia com perda de gordura subcutânea das extremidades e face (lipoatrofia), e a deposição de gordura na região do pescoço e tronco (lipohipertrofia), inicialmente relatados na literatura associadas ao uso de IP (GARG; 2000).

Apesar dos relatos iniciais de uma associação entre os IP e a lipodistrofia, observou-se rapidamente que outros medicamentos também estavam implicados no desenvolvimento desta síndrome, que, hoje em dia, é reconhecida por ter etiologia multifatorial (CARR; 2000; SATTLER; 2003).

A lipodistrofia é reconhecida como um importante evento adverso em indivíduos infectados pelo HIV utilizando TARV, pois ela também está associada a alterações metabólicas, tais como a resistência à insulina, intolerância à glicose e dislipidemia, e, desta forma, também contribuindo ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (GRINSPOON e CARR; 2005).

Em casos graves, a lipodistrofia pode resultar em alterações importantes na face, que pode levar ao diagnóstico da doença de base, à estigmatização e a discriminação destes indivíduos, comprometendo a adesão ao tratamento e chegando a extremos como à recusa do uso de medicamentos ARVs, e, finalmente, à falha do tratamento (GRINSPOON e CARR; 2005; ZHOU, PATON *et al.*; 2007).

Várias características, incluindo idade avançada, raça branca, menor IMC, valores de CV mais altos, valores de células CD4 mais baixos, maior duração da exposição a TARV e exposição aos INTR, especialmente o D4T, foram identificados como fatores de risco para lipodistrofia (GRINSPOON e CARR; 2005; WOHL e BROWN; 2008). Além disso, estudos recentes relataram que a variação genética também pode influenciar o seu surgimento (ASENSI, REGO *et al.*; 2008; GUALLAR, GALLEGU-ESCUREDO *et al.*; 2008).

De um modo geral, os ARVs estão associados a vários tipos e graus de toxicidade e a síndrome da lipodistrofia é o resultado de uma complexa interação entre diversos fatores. Em geral, os análogos timidínicos (AZT e D4T), especialmente o D4T,



estão associados à lipoatrofia e os IP à lipohipertrofia (LICHTENSTEIN, DELANEY *et al.*; 2003; MCDERMOTT, TERRIN *et al.*; 2005).

Corroborando com estes achados, uma revisão sistemática, publicada em 2004, examinou o papel dos INTR quanto ao desenvolvimento de lipodistrofia, fornecendo evidências sólidas, através de estudos de coorte observacionais, ensaios clínicos e estudos patológicos, de que os INTR estão fortemente associados à lipoatrofia (D4T mais do que o AZT) (NOLAN e MALLAL; 2004).

Por outro lado, a utilização de certos IP foi mais fortemente associada à complicações metabólicas, tais como a dislipidemia e resistência à insulina e não foi convincentemente associada à lipoatrofia (NOLAN e MALLAL; 2005).

Diversos estudos mostraram a relação dos ARVs com a lipodistrofia, como por exemplo, um estudo realizado a partir de outro grande estudo de coorte, multicêntrico em indivíduos da Ásia (TAHOD), que teve início em 2003, onde foram avaliados a prevalência e fatores de risco para lipodistrofia em pacientes com HIV em TARV. Os dados foram coletados até o ano de 2008 envolvendo 17 instituições de 12 países. A lipodistrofia foi diagnosticada em 217 (10,5%) pacientes, entre um total de 2.072 participantes do estudo. A maioria (72%) dos pacientes receberam INNTR como primeiro esquema e não houve diferença na prevalência de lipodistrofia entre os pacientes que usaram INNTR ou IP como primeiro esquema ARV (12% versus 8%, ou, 0,66,  $p = 0,499$ ). A medicação que apresentou a maior prevalência de lipodistrofia foi o D4T, comparado com que aqueles que nunca haviam recebido essa medicação (19 % vs 1%). Este estudo confirmou a forte associação do D4T para o desenvolvimento de lipodistrofia na Ásia, e que os INTR possuem, em especial o D4T, maiores riscos de toxicidade mitocondrial (HAN, ZHOU *et al.*; 2011).

Em relação ao tempo de utilização de TARV neste estudo, observou-se que quanto maior tempo de uso, maior é o risco de desenvolver lipodistrofia. Um achado interessante foi que os pacientes com maior tempo de uso de IP, obtiveram um menor risco de desenvolver lipodistrofia, independente da duração do tratamento com D4T, comparado aos INNTR, contrariando outros dados publicados na literatura (HAN, ZHOU *et al.*; 2011).

Outra coorte realizada na Suíça entre 2000-2006, também examinou a frequência de lipodistrofia. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, um com 5.777 participantes que foram acompanhados de 2000-2002 e outro com 6.016 acompanhados até 2006. Os indivíduos foram tratados pelos 10 medicamentos mais utilizados. Os resultados foram semelhantes ao estudo anterior, aonde a lipodistrofia apresentou maior associação com o uso de INTR e ITRNN, especialmente quando o esquema compunha ABC e EFV, tanto um quanto o outro, estavam associados a perda e acúmulo de gordura. Outros dados relevantes apontaram a lipodistrofia como um dos motivos para a mudança de tratamento ou descontinuação de 4% dos indivíduos em TARV em 2003, mas em apenas 1% dos pacientes tratados em 2006 ( $P < 0.001$ ). O percentual de lipodistrofia ficou em torno de 10,4% dos pacientes que foram diagnosticados com a perda de gordura e 12,3% naqueles com acúmulo de gordura. Notou-se também, que a frequência de lipodistrofia diminuiu a partir de 2003, provavelmente devido a redução do uso de D4T como parte do esquema terapêutico (NGUYEN, CALMY *et al.*; 2008).

Por fim, um estudo realizado por Alencastro *et al.*, em centro de referência do RS, que incluiu 1240 pacientes, cujo objetivo era avaliar as características e os ARVs utilizados associados a lipodistrofia, lipoatrofia e lipohipertrofia entre os pacientes infectados pelo HIV. Dos pacientes que utilizaram ARVs, as mulheres tiveram um maior risco de desenvolver lipohipertrofia do que os homens, bem como o tempo para desenvolver desde o diagnóstico do HIV, maior que 6 anos para eles, versus 3 anos para elas. Para a lipoatrofia, idade, educação, estilo de vida e índice de massa corporal (IMC) foram associados com um maior risco. Parâmetros metabólicos foram maiores naqueles que utilizavam ARVs, e os IP foram independentemente associados à lipohipertrofia, lipoatrofia e lipodistrofia. O uso de IP pôde ser considerado responsável por 13% da associação com a lipodistrofia, e de 11,5% para os que usaram esquema com análogos da timidina, independente do sexo, cor da pele, tabagismo, CD4 e IMC (ALENCASTRO, WOLFF, SCHUELTER-TREVISOL *et al.*; 2012).

A lipodistrofia talvez seja a reação adversa que é visivelmente percebida devido ao uso de ARVs, pois na população em geral, é pouco comum ocorrer este tipo de mudança corporal. Os esquemas terapêuticos devem ser avaliados e observados, pois

o fator tempo de uso e alguns ARVs em especial, estão associados com maior risco de desenvolver a lipodistrofia, tanto pela perda (INTR), em especial AZT e D4T, quanto ganho (IP) de gordura (BEHRENS, DEJAM *et al.*; 1999; MOYLE, SABIN *et al.*; 2006).

### **3. 4 Nefropatias**

A doença renal foi descrita pela primeira vez em portadores do HIV em 1984. Os relatos iniciais identificaram tanto a glomeruloesclerose focal segmentar (GFS) quanto outras patologias (RAO, FILIPPONE *et al.*; 1984).

As doenças renais como a insuficiência renal aguda ou crônica, além de poderem estar relacionadas à infecção pelo HIV, também podem estar presentes como reações adversas aos medicamentos utilizados para o combate das infecções oportunistas, sabidamente nefrotóxicos, que podem levar a alterações da função renal pela indução de vasculopatia metabólica e dano renal direto (ROLING, SCHMID *et al.*; 2006).

Com o aumento da sobrevida, co-morbidades não infecciosas se tornaram uma importante área de pesquisa, com numerosos estudos ressaltando a suscetibilidade aumentada e as manifestações prematuras destas co-morbidades em portadores do HIV. Diversos estudos recentes abordam a doença renal aguda, crônica, na doença renal terminal, nas alterações progressivas da filtração glomerular e na, disfunção tubular (POST, WYATT *et al.*; 2010). Por outro lado, alterações metabólicas relacionadas com a TARV contribuem para aumento do risco de doenças cardiovasculares e renais (MIRO, COFAN *et al.*; 2012).

Desta forma, o espectro da doença renal em pacientes com HIV mudou dramaticamente com a nefropatia associada ao HIV, se tornando menos prevalente e a doença renal crônica (DRC) se tornando uma preocupação cotidiana, em paralelo à prevalência de outros fatores, associados à doença renal como o envelhecimento, a hipertensão e o diabetes. Por outro lado, o rim é particularmente exposto à nefropatia tóxica secundariamente a um crescente número de drogas usadas com o objetivo de tratar o que se tornou uma doença crônica (BAGNIS e DERAY; 2007).

O aumento da expectativa de vida dos portadores do HIV com doença renal crônica de qualquer etiologia resultou em um número crescente de portadores do HIV com doença renal terminal (SCHWARTZ, SZCZECH *et al.*; 2005). O manejo e prevenção da DRC em indivíduos HIV-positivos surgiram como grandes desafios médicos (DE SILVA, POST *et al.*; 2007).

Apesar da melhora nos índices de mortalidade e morbidade gerais, tanto a doença renal crônica quanto a insuficiência renal aguda, continuam a ser uma complicação comum no pacientes com HIV que utilizam TARV (FRANCESCHINI, NAPRAVNIK *et al.*; 2005; WYATT, ARONS *et al.*; 2006) e estão associadas ao aumento significativo da mortalidade em pacientes com HIV em TARV (SELIK, BYERS *et al.*; 2002; GARDNER, KLEIN *et al.*; 2003; WYATT, ARONS *et al.*; 2006).

Os ARVs podem estar associados a diversas reações adversas renais. Juntamente com outros fatores de risco correlacionados, comuns para a doença renal e já mencionados, como a diabete melito e hipertensão arterial. (FINE, PERAZELLA *et al.*; 2008).

Os medicamentos da classe dos IP estariam mais associados a nefrolitíase e insuficiência renal aguda (IRA), tanto o RTV, o SQV (saquinavir), o NFV, o LOP, por sua vez ATV, podem levar a uma obstrução induzida por cristais assim como o fazia o IDV, um medicamento que no Brasil não é mais recomendado e que pode causar uma série de reações adversas renais além desta já citada (IZZEDINE, HARRIS *et al.*; 2009; ROCKWOOD, MANDALIA *et al.*; 2011).

A nefrite intersticial aguda, embora não seja muito comum entre os medicamentos ARVs, podem ser vistos com IDV e o ATV nos pacientes imunocomprometidos (RHO e PERAZELLA; 2007).

Estudos controlados com INNTR, testaram o EFV e NVP e indicaram um perfil mais seguro em relação as doenças renais, embora já existam relatos que o EFV possa ter induzido a urolitíase (WIRTH, TEUSCHER *et al.*; 2006; IZZEDINE, VALANTIN *et al.*; 2007).

Quanto aos INTR, as toxicidades renais são geralmente raras. A utilização do ABC em alguns estudos têm sido associada a nefrite intersticial aguda (KRISHNAN, NAIR *et al.*; 2000; AHMAD; 2006). O 3TC já foi apontado como possível fator de risco

para o desenvolvimento da Síndrome de Fanconi (NELSON, AZWA *et al.*; 2008) enquanto o DDI é a medicação do grupo dos INTR mais freqüentemente relacionada a nefrotoxicidades (CROWTHER, CALLAGHAN *et al.*; 1993; IZZEDINE, LAUNAY-VACHER *et al.*; 2005; D'YTHURBIDE, GOUJARD *et al.*; 2007).

Por fim, a medicação que apresenta o maior risco para os pacientes em desenvolver problemas renais, segundo a literatura, é o TDF. Ele tem sido associado especialmente com disfunção tubular, Síndrome de Fanconi, Diabete Insípido Nefrogênico e DRC (DAUCHY, LAWSON-AYAYI *et al.*; 2011; FERNANDEZ-FERNANDEZ, MONTOYA-FERRER *et al.*; 2011).

Do ponto de vista etiopatogênico, pelo menos dois estudos mostraram uma disfunção tubular em 17 à 22% em pacientes em uso do TDF em comparação com 6 a 12% de pacientes em uso de outros esquemas de TARV ou virgens de tratamento (LABARGA, BARREIRO *et al.*; 2009; RODRIGUEZ-NOVOA, LABARGA *et al.*; 2009).

As células tubulares proximais e, em especial suas mitocôndrias, são o principal alvo de toxicidade do TDF, que parece interferir no transporte transmembrana no tubulo renal favorecendo o acúmulo da droga (RODRIGUEZ-NOVOA, LABARGA *et al.*; 2009). A maioria dos relatos de nefropatia associada ao TDF identificam uma Síndrome de Fanconi, parcial ou completa, associada ou não à redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (PEYRIERE, REYNES *et al.*; 2004; POZNIAK, GALLANT *et al.*; 2006; ZIMMERMANN, PIZZOFERRATO *et al.*; 2006; GUPTA; 2008; COOPER, WIEBE *et al.*; 2010; HERLITZ, MOHAN *et al.*; 2010).

A Síndrome de Fanconi constitui uma tubulopatia proximal generalizada. Na sua forma completa está associada à acidose tubular renal, glicosúria (com glicemia normal), aminoacidúria, hipofosfatemia, hipouricemia e proteinúria tubular que podem preceder a reduções da TFG (HERLITZ, MOHAN *et al.*; 2010; RODRIGUEZ-NOVOA, ALVAREZ *et al.*; 2010).

Uma grande quantidade de relatos de casos e estudos de coorte observacionais mostraram a associação do TDF com nefrotoxicidades. Neste sentido um dos maiores estudos de coorte, denominado EuroSIDA, com o objetivo de avaliar os ARVs quanto aos riscos para as doenças renais, incluiu 6.843 pacientes com HIV, atendidos no período de 2004. Este estudo encontrou uma progressão para DRC em 3,3% dos

pacientes (incidência de 1.05/100 pessoas/anos de seguimento). Após o ajuste para os fatores de risco mais comuns, a exposição ao TDF foi significativamente associada com uma maior incidência de DRC (MOCROFT, KIRK *et al.*; 2010).

Uma análise retrospectiva de uma coorte observacional, com 344 pacientes que receberam esquema com o TDF ou um INTR alternativo [n = 314] como parte da terapia, entre 2001-2003, mostrou que o uso de TDF foi associado com um maior declínio da função renal em comparação com o uso de outros INTR (GALLANT, PARISH *et al.*; 2005).

Um outro estudo de coorte em Senegal acompanhou por 42 meses (1998-2004), 388 pacientes que não utilizavam TDF como parte do esquema e 40 que utilizavam. Para serem incluídos os pacientes deveriam ter uma TFG estimada (Cockcroft-Gault e Modification of Diet Renal Disease [MDRD]) acima de 50 ml/min. Nos 12 primeiros meses, a TFG diminuiu significativamente em pacientes recebendo TDF (-10,40 ml/min), enquanto que aumentou, em média 4,33 ml/min, no outro grupo). Após 12 meses de observação, os pacientes que receberam TDF apresentaram uma redução da TFG, classificada como insuficiência renal leve (60-90 ml/min/1.73m) ou insuficiência renal moderada (30-60 ml/min/1.73 m), sendo que, a partir dos 12 primeiros meses, apenas uma fração dos participantes em uso do TDF seguiram evoluindo com redução da TFG (DE BEAUDRAP, DIALLO *et al.*; 2010).

Em contraste, em um grande estudo de coorte retrospectivo realizado na Inglaterra, foram avaliados 4.183 indivíduos soropositivos. Destes, 1175 (28%) apresentaram valores de creatinina >120 µmol/L. Comparando, na população estudada, quem não recebeu nenhum tipo de TARV, com quem recebeu TARV com esquema contendo e não contendo TDF. Notou-se uma menor probabilidade de desenvolver creatinina >120 µmol/L no grupo que usava TDF, após a correção para o tempo de exposição à droga, sem que houvesse diferença significativa relacionada aos esquemas de TARV utilizados, também após a correção para o tempo de uso. Dos indivíduos que receberam TARV, contendo TDF, menos de 1% apresentou reação adversa renal moderadamente grave (definida como o nível de creatinina sérica > 120 mmol / L). O principal fator de risco encontrado para o aumento da creatinina foi o não uso de ARVs 3.32 (95% IC 2.75-3.97;  $P < 0.001$ ), apontando no sentido de que, de

uma maneira geral, o uso de TARV está associado com a melhora da função renal, verificada pelos níveis de creatinina sérica, quando comparado ao não uso de ARVs (JONES, STEBBING *et al.*; 2004).

Em geral, dentre todas as medicações ARVs que podem levar a nefrotoxicidade, o TDF atualmente é o mais associado. Mesmo assim, ele ainda é considerado um ARV relativamente seguro, principalmente em pacientes com função renal preservada. Pacientes que recebem este fármaco devem ser monitorados quanto a toxicidade renal, particularmente na presença de cofatores como diabetes ou hipertensão arterial (GUPTA, EUSTACE *et al.*; 2005).

### **3. 5 Hepatotoxicidades**

A maioria dos medicamentos ARVs já foi associada à toxicidade hepática, este é uma das reações adversas mais comuns entre os pacientes em tratamento. A toxicidade hepática, relacionada aos medicamentos, varia em severidade, de pequenas elevações das aminotransferases a falência hepática aguda severa (KAPLOWITZ; 2001).

Assim como outras reações adversas, a hepatotoxicidade também é causa frequente de interrupção do tratamento nos pacientes com HIV.

Os primeiros estudos que avaliaram o risco de desenvolver toxicidade hepática em pacientes tratados com ARVs mostraram uma variação na incidência entre a população tratada de 2% a 14% (FLEXNER; 1998; RODRIGUEZ-ROSADO, GARCIA-SAMANIEGO *et al.*; 1998; PIROTH, GRAPPIN *et al.*; 1999; ACETI, PASQUAZZI *et al.*; 2002).

Um dos maiores estudos de coorte, realizados pelo ACTG, para melhor entender os fatores que levam a hepatotoxicidade grave em pacientes em TARV (definida como aspartato aminotransferase [AST] ou alanina aminotransferase [ALT] > 5 vezes o limite normal ou bilirrubinas totais [BbT] > 2.5 vezes os limites normais), incluiu 8.851 indivíduos entre 1989-1999. Entre os participantes 824 (9,3%) desenvolveram hepatotoxicidade grave durante os primeiros 0 a 12 meses de tratamento sendo 613

(6,92%) durante os 6 primeiros meses e 211 (2,38%) durante os 6 meses seguintes. Um total de 1.137 mortes foram registradas, 79 (0,9%) devido à toxicidade hepática.

Este estudo confirmou que as elevações das enzimas hepáticas estiveram associadas à hepatotoxicidade grave, no primeiro ano de TARV e entre todos esquemas utilizados.

Outros fatores também foram associados à hepatotoxicidade, como utilizar outros medicamentos hepatotóxicos, trombocitopenia, insuficiência renal e co-infecção pelo vírus da hepatite C. Vale ressaltar que este estudo avaliou combinações que até hoje são bastante usados como a combinação 3TC e AZT, juntamente com medicamentos que na época eram uma boa opção, mas atualmente pouco utilizados ou abandonados como o DDI, DDC [zalcitabina], D4T, IDV, e DLV (SERVOSS, KITCH *et al.*; 2006).

A maior incidência e gravidade da hepatotoxicidades ocorrem ainda em indivíduos co-infectados com o vírus da hepatite B, do sexo feminino, com o abuso de álcool, idade avançada ou obesidade (PUOTI, NASTA *et al.*; 2009).

Quatro mecanismos podem levar à lesão hepática associada aos ARVs, sendo eles (BRINKMAN, TER HOFSTEDE *et al.*; 1998; JOHN, FLEXMAN *et al.*; 1998; CATTELAN, ERNE *et al.*; 1999; SAVES, VANDENTORREN *et al.*; 1999; BOSSI, COLIN *et al.*; 2000; DEN BRINKER, WIT *et al.*; 2000; GISOLF, DREEZEN *et al.*; 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2008):

- toxicidade direta do fármaco e/ou seu metabolismo
- reações de hipersensibilidade (RHS)
- toxicidade mitocondrial
- síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI).

A reconstituição imunológica possivelmente está envolvida no desencadeamento de toxicidade em co-infectados com o vírus da hepatite B. Nestes casos, algumas vezes, as alterações das enzimas hepáticas parecem representar a reação adversa da restauração imunológica que leva ao reconhecimento de uma hepatite B ou C em portadores crônicos, a partir de um episódio clínico de hepatite com soroconversão (CARR e COOPER; 1997).



Os INTR podem causar esteatose hepática, principalmente após 6 meses de uso, provavelmente através de sua toxicidade mitocondrial.

A toxicidade no DNA mitocondrial ocorre através da inibição da DNA polymerase- $\gamma$ , o grau de inibição é diferente entre os INTR. O D4T, DDI e AZT apresentam maior inibição que 3TC, ABC e TDF (KAKUDA; 2000; BIRKUS, HITCHCOCK *et al.*; 2002). Os ARVs que promovem os maiores níveis de inibição foram associados com a maior incidência de reações adversas graves e podem levar ao desenvolvimento de esteatose hepática. O DDI, também já foi associado com hipertensão portal não cirrótica e varizes de esôfago (MCGOVERN, DITELBERG *et al.*; 2006; NUNEZ; 2006; KOVARI, LEDERGERBER *et al.*; 2009).

Os INNTR podem, por sua vez, causar hepatites nos primeiros 2 a 3 meses de terapia, algumas vezes como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Entre os INNTR, a NVP é considerada uma medicação que freqüentemente leva a alguma alteração nos exames de função hepática. Este medicamento pode causar hepatotoxicidade tanto por RHS, quanto por toxicidade direta da droga. Normalmente, após a interrupção do tratamento, os testes de função hepática voltam ao normal (MARTINEZ, BLANCO *et al.*; 2001; SULKOWSKI, THOMAS *et al.*; 2002; ZHOU, PHANUPAK *et al.*; 2006).

A hepatotoxicidade da NVP, particularmente, se mostrou mais frequente em indivíduos com níveis maiores de CD4 (STERN, ROBINSON *et al.*; 2003), o que restringiu suas recomendações a homens com células TCD4  $<400/\text{mm}^3$  e mulheres com TCD4  $< 250/\text{mm}^3$  (PUOTI, NASTA *et al.*; 2009).

Todos os IP tem sido associados com hepatotoxicidade nos indivíduos em TARV (BRUNO, SACCHI *et al.*; 2006).

O mecanismo responsável pela toxicidade hepática dos IP, é pouco conhecido, podendo, entretanto, estar relacionado com seus metabólitos tóxicos. Esta toxicidade associada aos IP é mais frequente em co-infectados com os vírus das hepatites B e C que apresentam aminotransferases elevadas. Quando grave, pode, em pacientes com cirrose, estar associada ao sangramento de varizes esofágicas.

A hiperbilirrubinemia indireta foi associada inicialmente ao uso do IDV (atualmente fora do arsenal terapêutico). A alteração ocorria em cerca de 7% dos

pacientes em uso da droga, sem representar toxicidade hepática. A mesma alteração foi identificada secundariamente ao uso do ATV, também responsável pela elevação de aminotransferases. Dados pré-clínicos mostram que a elevação das bilirrubinas secundária ao ATV pode ser atribuída à inibição da uridina-difosfatase glucuroniltransferase (UDP-GT) <sup>1a1</sup>, mecanismo similar ao descrito na síndrome de Gilbert e de reduzido significado clínico (KAPLAN, HAMMERMAN *et al.*; 2002; SANNE, PILIERO *et al.*; 2003; MOLINA, ANDRADE-VILLANUEVA *et al.*; 2010; TREMBLAY, TROTTIER *et al.*; 2011).

Todos estes dados citados mostram como a hepatotoxicidade é uma complicação comum e importante nos indivíduos infectados em TARV, e que segundo os estudos em geral, mostram que seus principais fatores de risco são co-infecção com Hepatites B e C, uso de IP e principalmente uso de NVP (SULKOWSKI, THOMAS *et al.*; 2000; SULKOWSKI, THOMAS *et al.*; 2002; REISLER, HAN *et al.*; 2003), eles devem ser monitorados juntamente com os exames laboratoriais de funções hepáticas, assim evitando possíveis agravamentos da reação.

### **3. 6 Farmacodermia**

Reações adversas a drogas são eventos frequentes na prática clínica. As RHS representam aproximadamente de 25 a 30% das reações adversas a medicamentos. Hipersensibilidade a medicamentos é uma reação que resulta em uma doença sistêmica, que geralmente inclui febre e exantema maculopapular acompanhado por sintomas constitucionais (fadiga, mal-estar, mialgias e artralgias), envolvimento multivisceral (linfadenopatia, mucosite, pneumonia, miocardite, hepatite e nefrite intersticial) e hematológicas (linfocitose atípica e eosinofilia) (ANDERSON e ADKINSON; 1987).

As reações alérgicas a medicamentos podem envolver qualquer órgão ou sistema. A pele é o órgão mais frequentemente acometido sendo comuns as erupções morbiliformes e a urticária (ENSINA; 2009). Sabe-se, também, que um mesmo fármaco pode estar envolvido em mais de um tipo de reação cutânea (GOMES, PICHLER *et al.*; 2004).

Nas reações anafiláticas, além das manifestações cutâneas, ocorre comprometimento cardiorrespiratório e/ou gastrointestinal. Outras formas de reações sistêmicas podem levar ao acometimento de membranas mucosas, linfonodos, rins, fígado, pleura, pulmões, articulações e outros órgãos e tecidos caracterizando quadros de intensa gravidade.

Na parte clínica em geral, os medicamentos que são frequentemente associados com RHS são os antibióticos e os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) (ENSINA, AMIGO *et al.*; 2010).

Os principais mecanismos envolvidos nas reações aos medicamentos são: A hipersensibilidade imediata, os anticorpos citotóxicos, as reações por imunocomplexos e a hipersensibilidade mediada por células (ENSINA; 2009).

A farmacodermia provocada pelo uso de ARVs, em geral se manifesta clinicamente de diferentes formas, como através do efeito retinoide, de reações morbiliformes e mesmo de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS). Os rashes cutâneos (erupções na pele/ exantema) constituem uma condição relativamente comum nos pacientes com HIV, tanto naqueles pacientes que se tratam quanto naqueles que não utilizam ARVs.

Segundo alguns estudos, as mulheres possuem maior risco do que os homens em desenvolver erupções cutâneas (ANTINORI, BALDINI *et al.*; 2001; BERSOFF-MATCHA, MILLER *et al.*; 2001; MAZHUDE, JONES *et al.*; 2002).

A classe onde é mais comumente observada tal reação adversa são os INNTR e, dentre eles, especialmente a NVP (POLLARD, ROBINSON *et al.*; 1998). Este fármaco pode desencadear de formas leves e auto limitadas que tipicamente se desenvolvem entre a primeira e a oitava semana de tratamento, há formas graves de farmacodermia, às vezes implicando risco de óbito, tal como ocorre na evolução para a SJS (METRY, LAHART *et al.*; 2001). Pacientes que apresentaram quadros severos de hipersensibilidade cutânea não devem ser submetidos à reintrodução da droga. A indução da tolerância já foi obtida com sucesso, mas só deve ser tentada em ambiente hospitalar, com monitoramento criterioso (DEMOLY, MESSAAD *et al.*; 1999).

Outro estudo abordando a mesma classe INNTR, descreveu um rash leve a moderado em 10 a 34% dos pacientes, dentro das primeiras duas semanas de uso do

EFV. A descontinuidade do medicamento é desnecessária na maioria das vezes sendo que, em apenas 1% dos casos as reações foram severas e acompanhadas de hipersensibilidade sistêmica (BOSSI, COLIN *et al.*; 2000).

O estudo TREAT - Asia HIV Observational Database (TAHOD), analisando pacientes de toda a Ásia, avaliou a incidência de erupções cutâneas e hepatotoxicidades. Foram incluídos 735 e 813 pacientes que iniciaram EFV e NVP, respectivamente, como parte do esquema. Entre os pacientes que iniciaram TARV com EFV, as taxas de erupções cutâneas variaram entre 0 e 0,9/100 pessoas/ano ( $p=0,99$ ) enquanto que, entre os pacientes que usaram NVP como parte do esquema, as taxas encontradas variaram de 2,0 nos indianos e 22,3/100 pessoas/ano nos filipinos, ( $p<0,01$ ).

Um estudo de revisão também mostrou resultados semelhantes, indicando que erupção é um evento adverso associado frequentemente a NVP, com uma incidência de aproximadamente 17%, 6% a 8% desenvolvendo farmacodermia grave. No mesmo estudo, a frequência deste evento adverso, em usuários de esquemas contendo EFV foi  $<1\%$ . (CARR e COOPER; 2000).

A relação entre os dois medicamentos INNTR (NVP e EFV) também já foi estudada. Um estudo procurou avaliar se existia toxicidade cruzada entre NVP e EFV, ou seja, se após trocar, no esquema, um pelo outro, as erupções persistiam. Incluindo 250 indivíduos adultos com exposição anterior a TARV, falha virológica e com contagem de células TCD4  $< 400/ \text{mm}^3$  em qualquer momento do passado, este estudo mostrou que apenas um dos oito indivíduos que tiveram erupções cutâneas associadas à NVP, desenvolveram exantema após utilizar EFV (SORIANO, DONA *et al.*; 2000).

Em uma colaboração entre sete estudos de coortes, foram investigados os fatores de risco quanto a toxicidades, em pacientes virgens de TARV e entre pacientes que iniciaram o esquema contendo a NVP. No total foram incluídos 10.186 pacientes maiores de 16 anos, 6.229 (62%) dos quais já haviam utilizado NVP como parte do esquema. Os pacientes foram estratificados de acordo com o tratamento prévio de ARVs, contagem de células TCD4 e CV no início de tratamento com NVP. Comparados a pacientes virgens de tratamento com baixa contagem de TCD4, pacientes com uso prévio de ARVs com alta contagem de TCD4 e  $\text{CV} > 400$  cópias/ ml, tiveram um risco aumentado de RHS 1,45 (IC95% 1,03 – 2,03). Ao contrario, pacientes

com uso prévio de ARVs, com alta contagem de CD4 mas CV < 400 cópias/ml, não apresentarm risco aumentado para RHS 1,10, (IC95% 0,82-1,46). Resultados de CV detectável, maior contagem de células CD4, sexo feminino e origem asiática foram fatores independentemente associados com um risco aumentado para interrupção do esquema e RHS associadas à NVP (KESSELRING, WIT *et al.*; 2009).

Apesar da maior frequência de farmacodermia em esquemas contendo INNTR, todos os fármacos ARVs tem potencial para desencadear a farmacodermia.

Em relação aos INTR, chama a atenção a hipersensibilidade ao ABC, abordada separadamente nessa revisão, que inclui um rash cutâneo em cerca de 10% dos casos (HETHERINGTON, MCGUIRK *et al.*; 2001).

Hiperpigmentação cutânea e de unhas já foram reportadas com o uso de AZT. O grau de hiperpigmentação está relacionado com a cor da pele. Enquanto hispânicos desenvolvem uma tonalidade azulada na lúnula, afrodescendentes apresentam uma hiperpigmentação mais difusa, de tonalidade marrom. A hiperpigmentação da pele e mucosas também pode ocorrer, mas parece ser dose dependente e reversível com a descontinuidade da droga (FURTH e KAZAKIS; 1987; AZON-MASOLIVER, MALLOLAS *et al.*; 1988; GROARK, HOOD *et al.*; 1989; GREENBERG e BERGER; 1990). Hipertrichose (KLUTMAN e HINTHORN; 1991; SAHAI, CONWAY *et al.*; 1991) e hipersensibilidade cutânea manifestada clinicamente como vasculite leucoclastica, necrólise epidérmica tóxica, SJS, urticária e anafilaxia, secundárias aos INTR, foram descritas com frequência bastante reduzida (TORRES, LIN *et al.*; 1992; WASSEF e KEISER; 1995).

Reações adversas cutâneas são raras com o DDI (PARNEIX-SPAKE, BASTUJIGARIN *et al.*; 1992; HERRANZ, FERNANDEZ-DIAZ *et al.*; 1994) e o 3TC (SMITH, BUCKLEY *et al.*; 2000).

As reações cutâneas dos IP incluem reações tipo retinóide (paronichia, granuloma piogênico, ondulação de cabelos e calvície) mais associados ao IDV e a lipodistrofia, apresentada separadamente nesta revisão. Além dessas reações, o AMP (amprenavir), precursor do FPV (fosamprenavir), já foi associado a rashes cutâneos e ocorre em até 20% dos pacientes (PEDNEAULT, BROTHERS *et al.*; 2000), enquanto o FPV, o ATV, o RTV, e o SQV raramente se associaram à erupção cutânea (SQUIRES,

THIRY *et al.*; CHAPMAN, PLOSKER *et al.*; 2004; RODRIGUEZ-FRENCH, BOGHOSSIAN *et al.*; 2004).

Um estudo, randomizado, multicêntrico, realizado em clínicas de assistência a portadores do HIV da Itália, buscou avaliar os casos de erupções cutâneas e fatores de risco associados, em 1.251 indivíduos que iniciaram o esquema contendo INTR e IP (RTV ou IDV), com contagem de células CD4 inferiores a 50 células / microL acompanhados por 48 semanas. Neste período 66 pacientes (5,3%) desenvolveram rash cutâneo (0,68 reações/100 pessoas-mês). A erupção cutânea foi observada em 7,5% das mulheres e em 4,5% dos homens ( $p=0,03$ ). Erupções graves, por sua vez, ocorreram em 4,5% das mulheres e em 1,6% dos homens incluídos ( $p=0,003$ ). Pacientes que usaram menos de três drogas foram mais propensos a desenvolver erupções cutâneas. A análise multivariada mostrou, que as variáveis que permaneceram significativas em relação as erupções foram o sexo com o risco aumentado para as mulheres 1,65 (IC95% 1,00-2,72) e o não uso de esquemas triplos 2,73 (IC95% 1,49-5,02). Apenas 5% dos indivíduos que utilizaram esquemas triplos contendo IP, desenvolveram erupções cutâneas (FLORIDIA, BUCCIARDINI *et al.*; 2004).

Em 2003 foi aprovado para comercialização a Enfuvirtida ou T20, um inibidor da entrada do vírus na célula por bloqueio de sítio de fusão. O T20, disponível unicamente sob a forma injetável (injeção subcutânea), tem tido reduzido espaço entre os armamentos terapêuticos no combate ao HIV pela dificuldade de uso, barreira genética baixa e alto custo sendo, portanto, utilizado unicamente em resgates de indivíduos multifalhados, sem outra opção para compor o esquema medicamentoso. A reação cutânea mais frequente (ocorre em 98% dos casos), com o uso do T20, é o desenvolvimento de endureção, eritema, nódulos e cistos nos locais de injeção (KONG e MYERS; 2005). As biópsias realizadas nestas lesões mostram reação granulomatosa intersticial com infiltrado linfocítico misto (BALL e KINCHELOW; 2003; MAGGI, LADISA *et al.*; 2004).

Tendo em vista a importância do medicamento ARV e a alta frequência de reações adversas nos locais de injeção, que algumas vezes levam ao abandono do medicamento e à falha terapêutica, alguns estudos vem sendo realizados com os

veículos e volumes utilizados na administração da droga, na tentativa de minimizar estas reações (MAGGI, LADISA *et al.*; 2004).

As reações adversas cutâneas em geral são de baixa gravidade, mas elas podem afetar qualquer pessoa que faça uso de TARV, podendo também resultar em morte ou deficiência (CLAY; 2002). O reconhecimento com rapidez destas é essencial, e a rápida retirada da medicação é muitas vezes a ação mais importante para minimizar tais efeitos.

### **3. 7 RHS por Abacavir**

O sulfato de Abacavir é um ITRN aprovado para utilização em combinação com outros ARVs para o tratamento do HIV (FOSTER e FAULDS; 1998). Ele é um fármaco amplamente utilizado, mas sua utilização como todos os outros ARVs, pode desencadear reações adversas. Cerca de 5 a 9% dos indivíduos caucasianos tratados com o ABC, desenvolvem uma RHS, caracterizada por acometer diversos sistemas e que pode, em casos raros, ser fatal.

Os sintomas da hipersensibilidade geralmente aparecem nas primeiras 6 semanas de tratamento e incluem febre, erupção cutânea, sintomas gastrointestinais e letargia ou mal-estar (HETHERINGTON, MCGUIRK *et al.*; 2001; HETHERINGTON, HUGHES *et al.*; 2002; MALLAL, NOLAN *et al.*; 2002; CUTRELL, HERNANDEZ *et al.*; 2004). Os sintomas desaparecem em um a dois dias depois da interrupção do uso do ABC. O retorno à droga, mesmo em dose diminuída, pode ocasionar o ressurgimento dos sintomas dentro de poucas horas, com gravidade aumentada, quase sempre com hipotensão, edema facial e/ou de glote e com risco importante de morte.

Em uma investigação com 1.442 casos que reportaram RHS por ABC, apenas 7 pacientes tiveram a terapia descontinuada por outras razões que não fossem por sintomas da RHS. Nestes indivíduos, a reintrodução do ABC resultou no ressurgimento dos sintomas, com maior gravidade, um dia após o reinício. Nenhum destes casos foram fatais, embora dois pacientes tenham desenvolvido sintomas de anafilaxia severa cerca de 10 minutos após a ingestão do medicamento (LOELIGER, STEEL *et al.*; 2001).

O RHS é a reação adversa mais grave que ocorre em pacientes que utilizam o ABC, embora também possa ser causada por outros ARVs e por fármacos que combatem as doenças oportunistas (MYERS, KATIAL *et al.*; 1998; ABRAHAM, SORENSEN *et al.*; 2001). A RHS causada pelo ABC, assim como as observadas com a NVP e ao EFV, se assemelha a uma RHS tardia, que é diferente da hipersensibilidade imediata, como acontece em reações anafiláticas observadas em quem utiliza penicilina. A resposta das células T tipo Th2, predomina em pessoas infectadas pelo HIV e também promove a hipersensibilidade tardia (CARR e GARSIA; 1996; KALINKOVICH, WEISMAN *et al.*; 1999).

Existe uma variabilidade genética individual de cada indivíduo. A base desta variabilidade é multifatorial e faz com que a eficácia do fármaco e as reações adversas, sejam diferentes em diferentes pacientes, ou seja, os fatores genéticos influenciam a resposta imune ao ABC, podendo ocorrer ou não susceptibilidade a tais reações.

Em 2002, um estudo realizado nos Estados Unidos e outro realizado na Austrália, mostraram uma forte associação entre a presença do antígeno leucocitário humano subtipo B\*5701 (HLA-B\*5701), e o desenvolvimento da RHS em pacientes expostos ao ABC (HETHERINGTON, HUGHES *et al.*; 2002; MALLAL, NOLAN *et al.*; 2002).

Um estudo realizado com 337 indivíduos avaliou a incidência de RHS ao ABC e a frequência do (HLA)-B\*5701 nos indivíduos com HIV em Taiwan. Os registros médicos daqueles que haviam utilizado ABC entre 2001-2006, foram revisados e amostras de sangue foram disponibilizadas para realização do PCR com primers específicos para determinar os polimorfismos do HLA de classe I e II. Quatorze indivíduos (4,2%) foram identificados clinicamente como casos de RHS por ABC. Dos 320 indivíduos que realizaram tipagem de HLA, HLA-A02 foi o alelo mais comum encontrado e apenas um indivíduo (0,3%) expressou o HLA-B\*5701. Este estudo sugere que a RHS é menos freqüente nesta população, o que pode ser explicado pela baixa freqüência do alelo HLA-B\*5701 (SUN, HUNG *et al.*; 2007).

A prevalência do alelo HLA-B\*5701 já foi investigada em populações de diferentes etnias, e é bastante variada, como <1% na África subsaariana, 1% a 2% em populações da região do Mediterrâneo, 5% a 20% na Índia, 0% na China e de 4% a



10% na Tailândia (NOLAN, GAUDIERY *et al.*; 2003; MOSTELLER M, HUGHES A *et al.*; 2006; PHILLIPS; 2006).

Em geral, acredita-se que existe forte associação do HLA-B \* 5701 com a RHS ao ABC, principalmente em pacientes caucasianos. O rastreamento deste alelo antes da introdução do ABC seria muito importante para a redução da incidência de RHS por ABC e vem sendo feita, como rotina, em alguns países desenvolvidos (MALLAL, NOLAN *et al.*; 2002; MARTIN, NOLAN *et al.*; 2004; RAUCH, NOLAN *et al.*; 2006; ZUCMAN, TRUCHIS *et al.*; 2007).

### **3. 8 Reações Adversas Gastrointestinais**

Reações adversas gastrointestinais são muito comuns, apesar de transitórias, na maioria das vezes, e ocorrem com o uso da maioria dos ARVs. Quando persistentes a ponto de interferirem nas atividades diárias dos indivíduos, são um dos fatores que levam à baixa adesão e à falha ao tratamento (AMMASSARI, MURRI *et al.*; 2001).

As principais reações adversas gastrointestinais causadas pela TARV são náuseas, vômitos e diarreia e estão entre as principais queixas dos indivíduos em relação à terapia (HENRY, HOLZEMER *et al.*; 1999; CARR, MILLER *et al.*; 2000; KNOX, SPIEGELMAN *et al.*; 2000; MATHEWS, MCCUTCHAN *et al.*; 2000; PARK-WYLLIE, SCALERA *et al.*; 2002; O'BRIEN, CLARK *et al.*; 2003; YUAN, L'ITALIEN *et al.*; 2006; CHUBINEH e MCGOWAN; 2008; ROBISON, WESTFALL *et al.*; 2008).

Entre os INTR a náusea está comumente associada ao uso de AZT e DDI (parcialmente pelo tampão antiácido associado ao comprimido). Entretanto, dentre os ARVs, as medicações que estão mais associadas a estas complicações são os IP, especialmente devido a co-administração com o RTV, muito utilizado atualmente, em doses baixas, com o objetivo de potencializar o esquema. O RTV pode causar diarreia, vômitos ou náuseas em até 52% das pessoas que o utilizam e, menos freqüentemente, estar associado a dores abdominais e anorexia (DANNER, CARR *et al.*; 1995; CAMERON, HEATH-CHIOZZI *et al.*; 1998).

O IP de segunda geração atualmente amplamente utilizado no Brasil tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles que já utilizaram algum tipo de ARV é

o LOP/r que já contém o RTV incorporado na sua formulação. Em geral ele é bem tolerado mas, além das principais reações adversas gastrointestinais, também favorece o desenvolvimento de hiperlipidemias (BENSON, DEEKS et al.; 2002; WALMSLEY, BERNSTEIN et al.; 2002; HICKS, KING et al.; 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2008).

Um estudo de coorte (2000-2003) avaliou as taxas e os principais motivos de interrupção do tratamento em 416 pacientes que utilizaram esquema contendo LOP/r, mostrando que dentre os 299 pacientes que tiveram reações adversas, 77 (18,5%) interromperam o esquema, sendo as principais razões náuseas, vômitos e diarreia, reportados por 40 (51,9%) pacientes. Das reações adversas que não levaram a interrupção do tratamento, novamente sintomas gastrointestinais apresentaram taxas superiores comparadas a outras reações 212 (51,%) (BONGIOVANNI, CICCONI et al.; 2005).

Outro longo estudo de coorte observou que, em algum momento do tratamento, até a semana 312, 28% dos pacientes se queixaram de diarreia de, no mínimo, gravidade moderada (GULICK, DA SILVA B et al.; 2004).

A diarreia de grau 3 e 4 crônica, é a reação adversa mais freqüente associada aos IP, mas raramente associado a alguns IP em particular (IDV, ATV ou FPV) (CARR e COOPER; 2000).

O IP escolhido influencia nas taxas de reações adversas gastrointestinais, conforme demonstrou um recente estudo que comparou ATV/r e LOP/r em combinação com outros ARVs em 883 indivíduos virgens de tratamento, acompanhados durante 48 semanas. Os indivíduos do grupo ATV/r apresentaram menores taxas de incidência de reações adversas gastrointestinais [diarreia 10/441 (2%) vs 50/437 (11%)] e náuseas [17/441 (4%) vs 33/437 (8%)] (MOLINA, ANDRADE-VILLANUEVA et al.; 2008). Outros estudos que também compararam o LOP/r com outros IP mostraram que os sintomas gastrointestinais foram os mais incidentes. Quando comparado ao DRV+RTV a diarreia ocorreu em 10% dos casos vs 4%; comparado ao FPV+RTV a diarreia ocorreu em 13% vs 11% e náusea em 6% vs 5% (ERON, YENI et al.; 2006; ORTIZ, DEJESUS et al.; 2008).

Em síntese, estas toxicidades são frequentes independentemente do esquema utilizado, e implicam muitas vezes a interrupção do tratamento. Este fato é corroborado

pelo estudo que comparou 6 tipos de esquemas ARVs em indivíduos que interromperam o tratamento. Nesta população, 27% relataram náuseas, 18% diarreia e 16% vômitos, em conjunto estes sintomas corresponderam a 44% dos indivíduos que interromperam o tratamento (O'BRIEN, CLARK *et al.*; 2003).

### **3. 9 Reações Adversas Neurológicas, Psiquiátricas e Musculares**

#### **3. 9. 1 Toxicidade Sistema Nervoso Central**

Alterações neurocognitivas foram observadas em populações de portadores do HIV desde o início da epidemia (Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force; 1991; ANTINORI, ARENDT *et al.*; 2007). Estas condições, que variam de alterações neuropsiquiátricas sutis até a demência associada ao HIV e que pode ser muito comprometedora, são vistas predominantemente em estágios avançados de doença (AIDS), mas podem ocorrer igualmente, em indivíduos clinicamente assintomáticos e classificados apenas como portadores do HIV (GRANT, ATKINSON *et al.*; 1987; HEATON, GRANT *et al.*; 1995; WALLI, HERFORT *et al.*; 1998).

Estas alterações neurocognitivas implicam maior risco de morte precoce, independentemente das condições clínicas do indivíduo (MAYEUX, STERN *et al.*; 1993; ELLIS, DEUTSCH *et al.*; 1997), além de interferir de forma significativa nas atividades da vida diária, que demandam capacidade neurocognitiva, como a manutenção de empregos, o uso de medicações em esquemas complexos, na condução de veículos, etc (HEATON, MARCOTTE *et al.*; 2004; HINKIN, HARDY *et al.*; 2004; MARCOTTE, WOLFSON *et al.*; 2004).

Às alterações neurocognitivas descritas, se somam as condições pré-existentes como a depressão, o abuso de drogas e o alcoolismo, entre outras, além do tempo de sobrevivência e as reações neuropsiquiátricas da TARV (JUSTICE, MCGINNIS *et al.*; 2004; ROBERTSON, SMURZYNSKI *et al.*; 2007).

Apesar disso, as taxas de complicações do sistema nervoso central (SNC) vem decaindo desde o advento da TARV, embora distúrbios cognitivos continuem sendo relatados em pacientes em tratamento, mesmo com CV indetectável (CLIFFORD; 2008; MARRA, ZHAO *et al.*; 2009; SIMIONI, CAVASSINI *et al.*; 2010).

Os INTR (especialmente DDI, D4T, e em menor grau o AZT, o ABC e o 3TC) podem estar envolvidos em alterações do SNC, possivelmente por mecanismos semelhantes aos que levam à toxicidade mitocondrial cumulativa nos tecidos periféricos (fígado, coração, músculos), a exemplo do que ocorre em portadores de doenças genéticas mitocondriais (LEWIS; 2005).

Alguns INTR tem pouca penetração no SNC, fazendo com que a toxicidade mitocondrial seja baixa nos tecidos cerebrais, mas tem sido demonstrado que, com o passar dos anos, os indivíduos com HIV frequentemente apresentam alterações da barreira hematoencefálica, aumentando assim o efeito destas drogas no SNC e, assim, a possibilidade de toxicidade mitocondrial a esse nível (BERGER e AVISON; 2004).

A única medicação ARV claramente associada à reações adversas neuropsiquiátricas é o EFV. As reações adversas mais freqüentes incluem tontura, cefaléia, insônia, sonhos vívidos, pesadelos, dificuldade de concentração e ansiedade, os mais raramente a depressão, agitação, irritabilidade, despersonalização, alucinações e idéia suicida (MOYLE; 1999; STASZEWSKI, MORALES-RAMIREZ *et al.*; 1999; TREISMAN e KAPLIN; 2002; RIHS, BEGLEY *et al.*; 2006).

Alguns estudos sugerem que as manifestações psiquiátricas são maiores nos pacientes que já possuem histórico de problemas psiquiátricos ou abuso de substâncias tóxicas (HIRSCHEL, FLEPP *et al.*; 2002; LUCAS, GEBO *et al.*; 2002). Esta associação, entretanto, não pode ser considerada definitiva, pois já foram descritos casos em que, tanto a utilização de substâncias tóxicas quanto ter alguma doença pré-existente, não estavam associados ao aumento das reações adversas neuropsiquiátricas em indivíduos que utilizavam o EFV (HALMAN; 2001; JUETHNER, SEYFRIED *et al.*; 2003).

Apesar do EFV sabidamente ser o mais associado com reações adversas neuropsiquiátricas, em 2006, houve relato de nove casos de surgimento de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes em uso assintomático de EFZ, que ocorreram após a

introdução do TDF no esquema terapêutico, uma mediação até então não associada com esse tipo de reação adversa (ALLAVENA, LE MOAL *et al.*; 2006).

### 3. 9. 2 Toxicidade Sistema Nervoso Periférico

O próprio HIV pode causar as neuropatias sensoriais e manifestar-se como polineuropatia sensitiva distal periférica, polineuropatia desmielizante inflamatória, mononeuropatia multifocal ou progressiva polirradiculopatia, todas estas são doenças que causam a degeneração axonal e de comprimento das fibras sensoriais (PARDO, MCARTHUR *et al.*; 2001; FERRARI, VENTO *et al.*; 2006; ROBINSON-PAPP e SIMPSON; 2009).

Por outro lado, uma neuropatia periférica, predominantemente sensorial e caracterizada por dormência distal, formigamento ou dor, foi observada em até 13% dos indivíduos que utilizaram DDI em monoterapia. Ela ocorre na maioria das vezes em pacientes com história pregressa de neuropatia por outras causas ou de terapia com outras drogas neurotóxicas (KAHN, LAGAKOS *et al.*; 1992; DOLIN, AMATO *et al.*; 1995).

O D4T pode causar também a neuropatia sensorial periférica, semelhante a observada com o uso do DDI. Ela se desenvolve em aproximadamente 13% dos pacientes tratados. Sua incidência aumenta com a progressão da doença na direção dos estágios mais avançados (para até 25%) e naqueles com fatores de risco para neuropatia. Os sintomas característicos das neuropatias normalmente se resolvem com a interrupção da medicação (SPRUANCE, PAVIA *et al.*; 1997).

Associam-se aos INTR a neuropatia, quando os sintomas podem ser relacionados com o início da medicação, quando ocorre melhora clínica com a interrupção do ARV (BREW, TISCH *et al.*; 2003) ou quando ocorre a presença de hiperlactemia e o efeito “*coasting*”, definido como uma piora transitória duas a quatro semanas após a interrupção da medicação (BERGER, AREZZO *et al.*; 1993).

### 3. 9. 3 Toxicidades Musculares

A miopatia que é caracterizada por fraqueza muscular frequentemente simétrica que se desenvolve subagudamente durante semanas ou meses, sem erupção cutânea ou envolvimento dos músculos faciais e oculares (DALAKAS; 2004).

A depleção do DNA mitocondrial muscular em pacientes com HIV, foi considerado um marcador de miopatia naqueles que apresentaram fraqueza, mialgia, aumento dos níveis séricos de creatinina fosfoquinase (dosagem de CK) e rupturas nas fibras musculares vermelhas (CASADEMONT, BARRIENTOS *et al.*; 1996).

Das medicações ARVs, a que está mais associada a esta toxicidade é o AZT (CARR e COOPER; 2000). A miopatia induzida pelo AZT é resultado de uma toxicidade mitocondrial reversível que ocorre em pacientes que utilizam a medicação em altas doses (DALAKAS, ILLA *et al.*; 1990). Ela também já foi observada com a utilização de outros INTR, como o DDI e o D4T, porém, normalmente ela surge quando está acompanhada por acidose láctica (MILLER, CAMERON *et al.*; 2000; MOKRZYCKI, HARRIS *et al.*; 2000).

Geralmente após a interrupção do tratamento com AZT, ocorre a melhora dos sintomas em cerca de quatro a seis semanas. Não desaparecendo os sintomas, isto pode indício da presença de dano permanente ou outro tipo de doença muscular, por exemplo, polimiosite ou hipotireoidismo (MORGELLO, WOLFE *et al.*; 1995).

#### 4 JUSTIFICATIVA

Com exceção dos anos de 2004 e 2005, o estado do Rio Grande do Sul manteve as maiores taxas de incidência de AIDS da década, chegando, no ano de 2009, a 47,5 casos por 100.000 habitantes. De todas as capitais brasileiras, desde o ano 2000, Porto Alegre ocupa o primeiro lugar na incidência de AIDS.

Sabendo que a maior incidência de AIDS no Brasil tem sido identificada em Porto Alegre, este estudo ganha maior relevância, pois seus resultados podem representar um passo importante no manejo da adesão à terapia, na prevenção do abandono do tratamento e da falha terapêutica a partir da realidade local evitando o comprometimento de recursos com hospitalizações, exames de laboratório (como as genotipagens) e com medicamentos utilizados no resgate da falha terapêutica. A avaliação destas reações adversas em um serviço de referência poderá agregar conhecimento e fornecer a organização no serviço onde será realizado o estudo (Hospital Sanatório Partenon/ SAT) e também em serviços de outros municípios do estado.

A ocorrência de reações adversas aos ARVs no Brasil é pouco conhecida, a maioria dos estudos existentes, são internacionais e não refletem necessariamente nossa realidade, nossas particularidades e a diversidade das pessoas que aqui vivem com HIV, suas co-morbidades além do uso de drogas lícitas e ilícitas.

Este estudo é de grande valor, pois sabe-se que questões referentes a evolução clínica de portadores do HIV, incluindo o monitoramento de reações adversas, troca de medicamentos e exames como CD4 e CV, são melhores avaliadas quando utiliza-se bases de dados longitudinais de coortes de pacientes com HIV/AIDS.

A avaliação destas reações adversas e também das trocas iniciais de ARVs em um serviço de referência, será de grande valor, agregando conhecimento acerca das características da população em estudo, como as principais reações adversas encontradas localmente e também aquelas que ocasionaram as trocas, fatores relacionados a estas, a frequência dos diferentes medicamentos usados, além de descrever outros motivos de troca do tratamento.

## **5 OBJETIVOS**

### **5. 1 Objetivo Geral**

Descrever a frequência e magnitude de troca de medicamentos/esquemas terapêuticos causados por reações adversas e os fatores associados à sua ocorrência em pessoas vivendo com HIV e AIDS.

### **5. 2 Objetivos Específicos**

- a) Avaliar fatores epidemiológicos e sócio-demográficos associados a troca do esquema antirretroviral motivada pelas reações adversas na população estudada;
- b) Avaliar fatores relacionados ao comportamento associados a troca do esquema antirretroviral motivada pelas reações adversas na população estudada;
- c) Avaliar características clínicas e imunológicas associados a troca do esquema antirretroviral motivada pelas reações adversas na população estudada;
- d) Avaliar medicamentos e classes de ARVs associadas a troca do esquema antirretroviral motivada pelas reações adversas na população estudada;
- e) Descrever a frequência de co-morbidades específicas (hepatites B e C, e Tuberculose) na população estudada;
- f) Descrever a frequência e tipo de reações adversas naqueles que trocaram o esquema ARV.



## **6 MÉTODOS**

### **6. 1 Delineamento do Estudo**

Coorte histórica de revisão de prontuários, realizado em cinco cidades do Brasil, Fortaleza, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador e São Paulo, com o objetivo de estimar a frequência e magnitude de trocas de medicamentos/esquemas terapêuticos causados por reações adversas e os fatores associados à sua ocorrência em pessoas vivendo com HIV e AIDS.

### **6. 2 Localização do Estudo**

O estudo foi realizado no Serviço de Atenção Terapêutica (SAT), situado no terreno do Hospital Sanatório Partenon (HSP), de Porto Alegre (RS).

O Hospital Sanatório Partenon, primeiro hospital público do Rio Grande do Sul destinado ao atendimento de tuberculose, foi inaugurado em 27 de janeiro de 1951. A partir de 1983, com o diagnóstico do primeiro caso de AIDS no estado, a doença passa a fazer parte da assistência realizada por uma equipe multidisciplinar.

Geograficamente, o serviço se localiza em área densamente povoada por população socialmente desfavorecida, com grande prevalência da infecção pelo HIV e uso de drogas (predominantemente crack).

O SAT (ambulatório) presta atendimento atualmente a 2.572 pacientes infectados pelo vírus do HIV, com menos de 18 anos ou mais, para tratamento da doença e também em casos de acidentes em geral com risco de infecção, predominantemente em nível ambulatorial e de hospital-dia.

O serviço funciona diariamente de segunda a sexta- feira em horário comercial (das 8h às 18 h), e possui uma equipe formada por médicos ( 1 pediatra, 5 infectologistas, 3 ginecologistas, 1 dermatologista),1 psicólogo,1 odontólogo, 3 enfermeiros, 1 nutricionista, 1 fisioterapeuta, 1 farmacêutico, 7 auxiliares administrativos, 4 auxiliares de enfermagem e 2 assistentes sociais.

A unidade dispensadora de medicamentos (UDM) do serviço dispensa medicamentos através do SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos –

do Ministério da Saúde) para usuários incluindo gestantes e crianças portadoras do HIV. Os antirretrovirais são liberados mensalmente aos pacientes mediante a apresentação da receita válida para retirada dos medicamentos conforme a frequência das consultas do paciente.

### **6. 3 População do Estudo**

Todas as pessoas com HIV/AIDS, adultas (18 anos ou mais) e que iniciaram TARV no SAT (Serviço de Atenção Terapêutica) do Hospital Sanatório Partenon do município de Porto Alegre (RS), no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2010.

### **6. 4 Critérios de Inclusão**

Pacientes portadores do HIV/AIDS com 18 anos ou mais e que iniciaram TARV neste serviço.

### **6. 5 Critérios de Exclusão**

- a) Pacientes que iniciaram TARV e outros serviços ambulatoriais não participantes do estudo, pela alta probabilidade de falta de informações no momento do início da medicação;
- b) Gestantes com uso de ARV exclusivamente para a prevenção da transmissão vertical, pois, até recentemente, na maioria dos casos, o tratamento era suspenso após o parto;
- c) Pacientes que não tiveram seguimento ambulatorial nos seis primeiros meses sem a confirmação do início de tratamento por ARV, excetuando óbitos ocorridos em pacientes que não retornaram para uma segunda consulta, mas que

apresentaram registro de eventos relacionados à reações adversas no atestado de óbito.

## **6. 6 Coleta dos Dados**

Serão utilizados apenas os dados de Porto Alegre (Hospital Sanatório Partenon), que contribui para este estudo.

Os dados foram obtidos por meio da revisão de todos prontuários clínicos (N=6.490) do serviço, compreendendo o período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2010, em uma coorte retrospectiva, composta de aproximadamente 4.490 pessoas, sendo que o centro referente a este estudo (Hospital Sanatório Partenon/SAT) incluiu 819 indivíduos (N=819).

O início da observação em 01 de janeiro de 2003 foi definido após a análise das características dos esquemas terapêuticos utilizados para o início de tratamento entre 1998 a 2005, tendo por critério as definições constantes nos documentos de consenso do Ministério da Saúde. O ano de 2003 é o que permite a melhor associação entre garantir um significativo período de observação – maior do que cinco anos - e a inclusão de pacientes que iniciaram tratamento com medicamentos e esquemas terapêuticos num padrão mais próximo ao preconizado pelo Ministério da Saúde na atualidade.

Foi considerada como data de início de tratamento por ARV a relatada no prontuário de seguimento ambulatorial, sempre que o início efetivo do uso de medicamento tenha sido confirmado em consulta posterior, ocorrida em um período de até seis meses. Os pacientes não-aderentes, nesse primeiro período, foram incluídos na data que efetivamente iniciaram o uso de ARV, conforme registro em prontuário.

Foram anotados a partir do registro em prontuários as reações adversas identificadas e que motivaram a troca do esquema terapêutico, o início do tratamento ARV, as mudanças de medicamentos, as características epidemiológicas, clínicas e sócio-demográficas dos pacientes incluídos e as conseqüências das reações adversas na saúde de pessoas vivendo com HIV.

A coleta de informações sobre uso de medicamento ARV contemplou também os níveis de células TCD4 e quantificação da CV no início do tratamento.

Vale ressaltar que as trocas de esquemas podem ser por diversos fatores (falha viral ou imunológica, gestação, comodidade posológica, tratamento para hepatites) que serão descritos apenas a sua frequência, o foco deste estudo será nas trocas dos esquemas terapêuticos causados por reações adversas.

## **6. 7 Instrumento**

Os dados foram coletados pelos pesquisadores através de um questionário padronizado que fez parte do protocolo principal chamado, *“Estudo dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamentos antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS, atendidas em serviços de referência de cinco cidades brasileiras: 2003 a 2008”*. O questionário engloba dados sócio-demográficos, epidemiológicos e comportamentais, características clínicas e imunológicas, informações relacionadas ao início de tratamento, às mudanças de medicamentos, a ocorrência de reações adversas e agravos à saúde decorrentes ao uso dos ARVs.

Apesar do título do protocolo principal indicar um período entre 2003 a 2008, o centro participante do estudo referente ao Hospital Sanatório Partenon, continuou incluindo pacientes até o período de 31 de dezembro de 2010.

## **6. 8 Variáveis em Estudo**

As variáveis a serem priorizadas são os fatores encontrados na literatura como associados à ocorrência de reações adversas.

### **6. 8. 1 Variável Dependente**

Troca da medicação ARV causada por reação adversa.

### **6. 8. 2 Variáveis Independentes:**

**a) Características Epidemiológicas:**

- **Categoria de transmissão.** Variável categórica nominal (heterossexual, homossexual ou bi/masculino, usuários de drogas injetáveis, transmissão vertical e transfusão sanguínea);
- **População específica.** Variável categórica nominal (travesti, homo/transsexual, profissional do sexo, usuários de drogas injetáveis, presidiários/institucionalizados e outros).

**b) Características Sociodemográficas:**

- **Sexo.** Variável categórica dicotômica (masculino e feminino);
- **Raça.** Variável categórica dicotômica (branca e não branca)
- **Escolaridade.** Variável categórica ordinal (0 a 4, 5 a 8, 9 a 11 e maior ou igual a 12 anos de estudo);
- **Idade.** Variável numérica discreta (categorizada (ordinais) em intervalos de 18 a 29, 30 a 39, 40 a 49 e 50 anos ou mais de idade);

**c) Características Comportamentais:**

- **Variável Uso de álcool.** Variável categórica dicotômica (sim e não);
- **Variável Uso de drogas ilícitas.** Variável categórica dicotômica (sim e não);

**d) Características dos esquemas ARVs:**

- **Variável Esquemas de ARVs.** Variável categórica nominal (priorizando os esquemas iniciais para tratamento);
- **Variável Classes de ARVs.** Variável categórica nominal (priorizando classes iniciais para tratamento);

**e) Características relacionadas à situação clínica e imunológica:**

- **TCD4.** Variável numérica discreta (resultados dos exames das células TCD4);
- **Carga Viral.** Variável numérica contínua (resultados dos exames de Carga Viral);

**f) Características relacionadas a Co- infecções:**

- **Comorbidades.** Variável categórica nominal (Descrito apenas as comorbidades Hepatites B e C, e Tuberculose).

## **6. 9 Análise Estatística**

Os dados serão digitados usando o programa EpiData 3.2 e a análise estatística será realizada com o software SPSS 19.0 . Foi realizada, dentro do protocolo do projeto multicêntrico original, realizando dupla digitação para diminuir possíveis inconsistências de digitação.

Será feita uma análise descritiva de todas as variáveis. As variáveis categóricas serão descritas por frequências relativas. As variáveis contínuas serão descritas pela média e desvio-padrão (DP).

O teste qui-quadrado será utilizado para testar se há diferença estatisticamente significativa nas proporções de reações adversas segundo os antirretrovirais utilizados.

Será criada uma curva Kaplan Méier para avaliar a probabilidade dos indivíduos da amostra estarem livres de reações adversas ao longo do tempo. Os dados serão também analisados com a utilização do modelo de risco proporcional de COX, que será utilizado para identificar fatores associados ao risco de desenvolver a reação adversa.

### **6. 9. 1 Aspectos Éticos**

Todo cuidado será tomado para garantir o sigilo e confidencialidade dos pacientes incluídos no estudo e dados que possam identificar os sujeitos da pesquisa serão mantidos sob guarda da equipe de pesquisadores de cada instituição, com acesso restrito às pessoas envolvidas no estudo. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

O projeto original foi submetido às diferentes Comissões de Ética em Pesquisa de todos os centros participantes, incluindo o CEP da Escola de Saúde Pública, referência para projetos implementados no Hospital Sanatório Partenon tendo obtido parecer favorável Protocolo CEP-ESP nº 441/08.

### **6. 9. 2 Limitações do Estudo**

As limitações deste estudo dizem respeito àquelas referentes a estudos tipo coorte retrospectiva – histórica e relacionadas, principalmente, à qualidade, à acurácia e a completude das informações contidas nos prontuários. A perda do seguimento de alguns pacientes também podem representar uma limitação. No entanto, no Brasil, por várias razões, o cuidado a pacientes com infecção pelo HIV ou com AIDS, é diferenciado e o local sede do presente estudo oferece assistência de qualidade além de se caracterizar por uma boa adesão da população assistida ao serviço. Assim, supõe-se que ao menos as informações mais relevantes estejam contidas nos prontuários de forma que permita alcançar a quase totalidade dos objetivos.

## 7 ORÇAMENTO

Atividades	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
1. Material de consumo	Folhas A4	117.600	R\$ 0,10	R\$ 11.760
	Canetas	50	R\$ 2,00	R\$ 100
2. Impressão dos instrumentos e manuais de coleta de dados elaborados	Questionário e manuais	117.600	R\$ 0,10	R\$ 11.760
2. Análise de prontuários e coleta de dados	Valor por prontuário revisado (bolsa CNPQ)	1	R\$ 20,00	R\$ 20,00
3. Envio do formulário à coordenação geral de campo, com avaliação dos critérios de inclusão de pacientes e da qualidade dos dados.	Pelos correios (SEDEX)	11 (uma vez por mês)	R\$ 35,00	R\$ 1.700
4. Digitação dupla e análise de consistência do banco de dados	Serviço de terceiro pessoa física	1	R\$ 800,00	R\$ 7.200
5. Transporte	passagens para deslocamento	24 meses	R\$ 2,75	R\$ 2.640

\*Obs: Recursos patrocinados pelo CNPQ



## 8 CRONOGRAMA

Atividades	Meses																							
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1. Planejamento do projeto de estudo.	x	x	x	x	x	x																		
2. Elaboração do Projeto						x	x	x	x	x	x	x	x											
3. Elaboração e pré-teste dos instrumentos e manuais de coleta de dados de prontuário.		x	x	x																				
4. Treinamento para preenchimento dos dados.	x																							
5. Impressão dos instrumentos para coleta de dados elaborados.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x												
6. Análise de prontuários para a coleta de dados.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x												
7. Envio dos formulários para coordenação do estudo.				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x										
8. Digitação dupla e análise de consistência do banco de dados.				x		x		x		x		x		x	x	x	x							
9. Análise dos dados preliminares e final.																	x	x	x	x	x			
10. Elaboração de relatórios.																						x	x	x

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, P. E. *et al.* Nelfinavir desensitization. **Ann Pharmacother**, v. 35, n. 5, p. 553-6, May 2001.

ACETI, A. *et al.* Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 29, n. 1, p. 41-8, Jan 1 2002.

AHMAD, M. Abacavir-induced reversible Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **J Postgrad Med**, v. 52, n. 4, p. 296-7, Oct-Dec 2006.

ALENCASTRO, P. R. *et al.* Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. **AIDS Patient Care STDS**, v. 25, n. 11, p. 627-34, Nov 2011.

\_\_\_\_\_. Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. **AIDS Res Ther**, v. 9, n. 1, p. 29, 2012.

\_\_\_\_\_. Characteristics Associated to Lipodystrophy Syndrome among HIV-Infected Patients Naive and on Antiretroviral Treatment. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4172/2155-6113.1000182>>. Acesso em: 04 de abril de 2013.

ALLAVENA, C. *et al.* Neuropsychiatric adverse events after switching from an antiretroviral regimen containing efavirenz without tenofovir to an efavirenz regimen containing tenofovir: a report of nine cases. **Antivir Ther**, v. 11, n. 2, p. 263-5, 2006.

AMMASSARI, A. *et al.* Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 28, n. 5, p. 445-9, Dec 15 2001.

AMOROSA, V. *et al.* A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 39, n. 5, p. 557-61, Aug 15 2005.

ANDERSON, J. A.; ADKINSON, N. F., JR. Allergic reactions to drugs and biologic agents. **JAMA**, v. 258, n. 20, p. 2891-9, Nov 27 1987.

ANTINORI, A. *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. **Neurology**, v. 69, n. 18, p. 1789-99, Oct 30 2007.

\_\_\_\_\_. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. **AIDS**, v. 15, n. 12, p. 1579-81, Aug 17 2001.

ASENSI, V. *et al.* IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome. **Genet Med**, v. 10, n. 3, p. 215-23, Mar 2008.

ATHE TSIBRIS, M. Update On CCR5 Inhibitors: Scientific Rationale, Clinical Evidence, and Anticipated Uses. v. 12, 2007. Disponível em: <[http://www.prn.org/images/pdfs/86\\_tsibris\\_athe.pdf](http://www.prn.org/images/pdfs/86_tsibris_athe.pdf)>. Acesso em: 05 de abril de 2013.

AZON-MASOLIVER, A. *et al.* Zidovudine-induced nail pigmentation. **Arch Dermatol**, v. 124, n. 10, p. 1570-1, Oct 1988.

BACCHETTI, P.; MOSS, A. R. Incubation period of AIDS in San Francisco. **Nature**, v. 338, n. 6212, p. 251-3, Mar 16 1989.

BAGNIS, C. I.; DERAY, G. Renal consequences of HIV and HIV therapy. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 2, n. 4, p. 314-7, Jul 2007.

BALL, R. A.; KINCHELOW, T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. **J Am Acad Dermatol**, v. 49, n. 5, p. 826-31, Nov 2003.

BARBARO, G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. **Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord**, v. 5, n. 4, p. 337-43, Aug 2005.

BARBARO, G. *et al.* An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. **Clin Ther**, v. 25, n. 9, p. 2405-18, Sep 2003.

BARBARO, G.; IACOBELLIS, G. Metabolic syndrome associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. **Curr Diab Rep**, v. 9, n. 1, p. 37-42, Feb 2009.

BARTLETT, J. A. *et al.* An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. **AIDS**, v. 20, n. 16, p. 2051-64, Oct 24 2006.

BEHRENS, G. *et al.* Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. **AIDS**, v. 13, n. 10, p. F63-70, Jul 9 1999.

\_\_\_\_\_. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. **Lancet**, v. 351, n. 9120, p. 1958, Jun 27 1998.

BENSON, C. A. *et al.* Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. **J Infect Dis**, v. 185, n. 5, p. 599-607, Mar 1 2002.

BERGER, A. R. *et al.* 2',3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients. **Neurology**, v. 43, n. 2, p. 358-62, Feb 1993.

BERGER, J. R.; AVISON, M. The blood brain barrier in HIV infection. **Front Biosci**, v. 9, p. 2680-5, Sep 1 2004.

BERSOFF-MATCHA, S. J. *et al.* Sex differences in nevirapine rash. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 1, p. 124-9, Jan 2001.

BHASKARAN, K. *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. **JAMA**, v. 300, n. 1, p. 51-9, Jul 2 2008.

BIRKUS, G. *et al.* Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 46, n. 3, p. 716-23, Mar 2002.

BONGIOVANNI, M. *et al.* Predictive factors of lopinavir/ritonavir discontinuation for drug-related toxicity: results from a cohort of 416 multi-experienced HIV-infected individuals. **Int J Antimicrob Agents**, v. 26, n. 1, p. 88-91, Jul 2005.

BONNET, F. *et al.* Efavirenz-associated severe hyperlipidemia. **Clin Infect Dis**, v. 35, n. 6, p. 776-7, Sep 15 2002.

BOSSI, P. *et al.* Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. **Clin Infect Dis**, v. 30, n. 1, p. 227-8, Jan 2000.

BREW, B. J. *et al.* Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. **AIDS**, v. 17, n. 7, p. 1094-6, May 2 2003.

BRINKMAN, K. *et al.* Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. **AIDS**, v. 12, n. 14, p. 1735-44, Oct 1 1998.

BROWN, T. T. *et al.* Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 10, p. 1179-84, May 23 2005.

\_\_\_\_\_. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. **AIDS**, v. 19, n. 13, p. 1375-83, Sep 2 2005.

BRUNO, R. *et al.* Hepatotoxicity and antiretroviral therapy with protease inhibitors: A review. **Dig Liver Dis**, v. 38, n. 6, p. 363-73, Jun 2006.

CALZA, L. *et al.* Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **J Antimicrob Chemother**, v. 53, n. 1, p. 10-4, Jan 2004.

CAMERON, D. W. *et al.* Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. **Lancet**, v. 351, n. 9102, p. 543-9, Feb 21 1998.

CAPEAU, J. *et al.* Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. **AIDS**, v. 26, n. 3, p. 303-14, Jan 28 2012.

CARR, A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. **Clin Infect Dis**, v. 30 Suppl 2, p. S135-42, Jun 2000.

CARR, A.; COOPER, D. A. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. **Lancet**, v. 349, n. 9057, p. 995-6, Apr 5 1997.

\_\_\_\_\_. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, n. 9239, p. 1423-30, Oct 21 2000.

CARR, A.; GARSIA, R. How HIV leads to hypersensitivity reactions. **Med J Aust**, v. 164, p. 227-9., Aust 1996.

CARR, A. *et al.* A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. **AIDS**, v. 14, n. 3, p. F25-32, Feb 18 2000.

\_\_\_\_\_. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**, v. 12, n. 7, p. F51-8, May 7 1998.

\_\_\_\_\_. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. **Lancet**, v. 351, n. 9119, p. 1881-3, Jun 20 1998.

CASADEMONT, J. *et al.* The effect of zidovudine on skeletal muscle mtDNA in HIV-1 infected patients with mild or no muscle dysfunction. **Brain**, v. 119 ( Pt 4), p. 1357-64, Aug 1996.

CATTELAN, A. M. *et al.* Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. **Clin Infect Dis**, v. 29, n. 2, p. 455-6, Aug 1999.

CECCATO, M. G. *et al.* Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 11, p. 1177-83, Nov 2011.

CHAPMAN, T. M. *et al.* Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. **Drugs**, v. 64, n. 18, p. 2101-24, 2004.

CHUBINEH, S.; MCGOWAN, J. Nausea and vomiting in HIV: a symptom review. **Int J STD AIDS**, v. 19, n. 11, p. 723-8, Nov 2008.

- CLAY, P. G. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. **Clin Ther**, v. 24, n. 10, p. 1502-14, Oct 2002.
- CLIFFORD, D. B. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. **Top HIV Med**, v. 16, n. 2, p. 94-8, Jun-Jul 2008.
- COOPER, R. D. *et al.* Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. **Clin Infect Dis**, v. 51, n. 5, p. 496-505, Sep 1 2010.
- COYLE, T. E. *Management of the HIV-infected patient Part II. Med Clin North Am.* 1997.
- CROWTHER, M. A. *et al.* Dideoxyinosine-associated nephrotoxicity. **AIDS**, v. 7, n. 1, p. 131-2, Jan 1993.
- CURKENDALL, S. M. *et al.* Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. **HIV Med**, v. 8, n. 8, p. 483-90, Nov 2007.
- CUTRELL, A. G. *et al.* Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. **Ann Pharmacother**, v. 38, n. 12, p. 2171-2, Dec 2004.
- D'YTHURBIDE, G. *et al.* Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: a case report and literature review. **Nephrol Dial Transplant**, v. 22, n. 12, p. 3656-9, Dec 2007.
- DALAKAS, M. C. *Virus-related muscle diseases. In: EngelAE, Franzini-ArmstrongC. Myology, basic and clinical, 3rd ed. New York: McGraw-Hill. 2004.*
- DALAKAS, M. C. *et al.* Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. **N Engl J Med**, v. 322, n. 16, p. 1098-105, Apr 19 1990.
- DANNER, S. A. *et al.* A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. **N Engl J Med**, v. 333, n. 23, p. 1528-33, Dec 7 1995.
- DAUCHY, F. A. *et al.* Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. **Kidney Int**, v. 80, n. 3, p. 302-9, Aug 2011.
- DAVID, M. H. *et al.* Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. **Clin Infect Dis**, v. 34, n. 1, p. 98-102, Jan 1 2002.
- DE BEAUDRAP, P. *et al.* Changes in the renal function after tenofovir-containing antiretroviral therapy initiation in a Senegalese cohort (ANRS 1215). **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 26, n. 11, p. 1221-7, Nov 2010.
- DE SANTIS, G. C. *et al.* Hematological abnormalities in HIV-infected patients. **Int J Infect Dis**, v. 15, n. 12, p. e808-11, Dec 2011.

DE SILVA, T. I. *et al.* HIV-1 infection and the kidney: an evolving challenge in HIV medicine. **Mayo Clin Proc**, v. 82, n. 9, p. 1103-16, Sep 2007.

DE WIT, S. *et al.* Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. **Diabetes Care**, v. 31, n. 6, p. 1224-9, Jun 2008.

DELORENZE G *et al.* Incidence and prevalence of diabetes mellitus among HIV-infected patients in Northern California's largest HMO. In: Paper presented at: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 10–14, Boston, MA; 2003.

DEMOLY, P. *et al.* Nevirapine-induced cutaneous hypersensitivity reactions and successful tolerance induction. **J Allergy Clin Immunol**, v. 104, n. 2 Pt 1, p. 504-5, Aug 1999.

DEN BRINKER, M. *et al.* Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. **AIDS**, v. 14, n. 18, p. 2895-902, Dec 22 2000.

DOLIN, R. *et al.* Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group. **Arch Intern Med**, v. 155, n. 9, p. 961-74, May 8 1995.

DOURADO, I. *et al.* [AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil]. **Rev Saude Publica**, v. 40 Suppl, p. 9-17, Apr 2006.

DUBE, M.; FENTON, M. Lipid abnormalities. **Clin Infect Dis**, v. 36, n. Suppl 2, p. S79-83, Apr 1 2003.

DUBE, M. P. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**, v. 31, n. 6, p. 1467-75, Dec 2000.

DUBE, M. P. *et al.* Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. **Lancet**, v. 350, n. 9079, p. 713-4, Sep 6 1997.

EASTONE, J. A.; DECKER, C. F. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. **Ann Intern Med**, v. 127, n. 10, p. 948, Nov 15 1997.

ELLIS, R. J. *et al.* Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. **Arch Neurol**, v. 54, n. 4, p. 416-24, Apr 1997.

ENSINA, L., F. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. . **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32(9), p. 42-47, 2009.

ENSINA, L. F. *et al.* Drug hypersensitivity in students from Sao Paulo, Brazil. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 65, n. 10, p. 1009-11, 2010.

ERON, J., JR. *et al.* The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. **Lancet**, v. 368, n. 9534, p. 476-82, Aug 5 2006.

ESTRADA, V. *et al.* Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipoatrophy. **Clin Infect Dis**, v. 35, n. 1, p. 69-76, Jul 1 2002.

FERNANDEZ-FERNANDEZ, B. *et al.* Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. **AIDS Res Treat**, v. 2011, p. 354908, 2011.

FERRARI, S. *et al.* Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. **Mayo Clin Proc**, v. 81, n. 2, p. 213-9, Feb 2006.

FIALA, M. *et al.* HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis. **Cardiovasc Toxicol**, v. 4, n. 4, p. 327-37, 2004.

\_\_\_\_\_. HIV-1 induces cardiomyopathy by cardiomyocyte invasion and gp120, Tat, and cytokine apoptotic signaling. **Cardiovasc Toxicol**, v. 4, n. 2, p. 97-107, 2004.

FICHTENBAUN, C. J. Selected metabolic complications of HIV infection and their treatment – overview. International AIDS Society-USA 2006.

FINE, D. M. *et al.* Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. **Drugs**, v. 68, n. 7, p. 963-80, 2008.

FISCHL, M. A. *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **N Engl J Med**, v. 317, n. 4, p. 185-91, Jul 23 1987.

FLEXNER, C. HIV-protease inhibitors. **N Engl J Med**, v. 338, n. 18, p. 1281-92, Apr 30 1998.

FLORIDIA, M. *et al.* Risk factors and occurrence of rash in HIV-positive patients not receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: data from a randomized study evaluating use of protease inhibitors in nucleoside-experienced patients with very low CD4 levels (<50 cells/microL). **HIV Med**, v. 5, n. 1, p. 1-10, Jan 2004.

FORNA, F. *et al.* Hematologic changes associated with Zidovudine following single-drug substitution from stavudine in a home-based AIDS care program in rural Uganda. **J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)**, v. 8, n. 2, p. 128-38, Mar-Apr 2009.



FOSTER, R. H.; FAULDS, D. Abacavir. **Drugs**, v. 55, n. 5, p. 729-36; discussion 737-8, May 1998.

FRANCESCHINI, N. *et al.* Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. **Kidney Int**, v. 67, n. 4, p. 1526-31, Apr 2005.

FREERCKS, R. J. *et al.* Haemolytic anaemia associated with efavirenz. **AIDS**, v. 20, n. 8, p. 1212-3, May 12 2006.

FRIIS-MOLLER, N. *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 349, n. 21, p. 1993-2003, Nov 20 2003.

\_\_\_\_\_. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. **AIDS**, v. 17, n. 8, p. 1179-93, May 23 2003.

FUNG, H. B. *et al.* Amprenavir: a new human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. **Clin Ther**, v. 22, n. 5, p. 549-72, May 2000.

FURTH, P. A.; KAZAKIS, A. M. Nail pigmentation changes associated with azidothymidine (zidovudine). **Ann Intern Med**, v. 107, n. 3, p. 350, Sep 1987.

GALLANT, J. E. *et al.* Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. **Clin Infect Dis**, v. 40, n. 8, p. 1194-8, Apr 15 2005.

GALVAO, J. [Brazilian policy for the distribution and production of antiretroviral drugs: a privilege or a right?]. **Cad Saude Publica**, v. 18, n. 1, p. 213-9, Jan-Feb 2002.

\_\_\_\_\_. Brazil and access to HIV/AIDS drugs: a question of human rights and public health. **Am J Public Health**, v. 95, n. 7, p. 1110-6, Jul 2005.

GARDNER, L. I. *et al.* Rates and risk factors for condition-specific hospitalizations in HIV-infected and uninfected women. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 34, n. 3, p. 320-30, Nov 1 2003.

GARG, A. Lipodystrophies. **Am J Med**, v. 108, n. 2, p. 143-52, Feb 2000.

GISOLF, E. H. *et al.* Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group. **Clin Infect Dis**, v. 31, n. 5, p. 1234-9, Nov 2000.

GOMES, E. R. *et al.* The drug ambassador project: The diversity of diagnostic procedure for drug allergy around Europe. **Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org**, v. 17, p. 9-18, 2004.

GRANT, I. *et al.* Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. **Ann Intern Med**, v. 107, n. 6, p. 828-36, Dec 1987.

GRECO, D. B.; SIMAO, M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. **AIDS**, v. 21 Suppl 4, p. S37-45, Jul 2007.

GREENBERG, R. G.; BERGER, T. G. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. **J Am Acad Dermatol**, v. 22, n. 2 Pt 2, p. 327-30, Feb 1990.

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **N Engl J Med**, v. 352, n. 1, p. 48-62, Jan 6 2005.

GROARK, S. P. *et al.* Nail pigmentation associated with zidovudine. **J Am Acad Dermatol**, v. 21, n. 5 Pt 1, p. 1032-3, Nov 1989.

GROOPMAN, J. E. Zidovudine intolerance. **Rev Infect Dis**, v. 12 Suppl 5, p. S500-6, Jul-Aug 1990.

GUALLAR, J. P. *et al.* Differential gene expression indicates that 'buffalo hump' is a distinct adipose tissue disturbance in HIV-1-associated lipodystrophy. **AIDS**, v. 22, n. 5, p. 575-84, Mar 12 2008.

GULICK, R. M. *et al.*

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral (ARV)-naive, HIV-infected patients: 6-year follow-up of Study 720. In: Proceedings of the Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK. Abstract P28, 2004.

GUPTA, R. *et al.* Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. **Clin Infect Dis**, v. 47, n. 5, p. 712-22, Sep 1 2008.

GUPTA, S. K. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. **AIDS Patient Care STDS**, v. 22, n. 2, p. 99-103, Feb 2008.

GUPTA, S. K. *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v. 40, n. 11, p. 1559-85, Jun 1 2005.

GUTIERREZ, F. *et al.* Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 33, n. 5, p. 594-600, Aug 15 2003.

HACKER, M. A. *et al.* The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. **Cad Saude Publica**, v. 23 Suppl 3, p. S345-59, 2007.

HALMAN, M. Management of depression and related neuropsychiatric symptoms associated with HIV/AIDS and antiretroviral therapy. *12(Suppl C)*, p. 9C–19C, 2001.

HAN, S. H. *et al.* Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). **Endocr J**, v. 58, n. 6, p. 475-84, 2011.

HARRISON, K. M. *et al.* Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 53, n. 1, p. 124-30, Jan 2010.

HAUBRICH RH *et al.* Metabolic Outcomes of ACTG 5142: A Prospective, Randomized, Phase III Trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI, Los Angeles. 2007. p.Abstract 38

HEATON, R. K. *et al.* The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 1, n. 3, p. 231-51, May 1995.

\_\_\_\_\_. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 10, n. 3, p. 317-31, May 2004.

HECHT, F. M. *et al.* Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. **N Engl J Med**, v. 339, n. 5, p. 307-11, Jul 30 1998.

HENGEL, R. L. *et al.* Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. **Lancet**, v. 350, n. 9091, p. 1596, Nov 29 1997.

HENRY, S. B. *et al.* Quality of life and self-care management strategies of PLWAs with chronic diarrhea. **J Assoc Nurses AIDS Care**, v. 10, n. 2, p. 46-54, Mar-Apr 1999.

HERLITZ, L. C. *et al.* Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. **Kidney Int**, v. 78, n. 11, p. 1171-7, Dec 2010.

HERRANZ, P. *et al.* Cutaneous vasculitis associated with didanosine. **Lancet**, v. 344, n. 8923, p. 680, Sep 3 1994.

HETHERINGTON, S. *et al.* Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. **Lancet**, v. 359, n. 9312, p. 1121-2, Mar 30 2002.

\_\_\_\_\_. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. **Clin Ther**, v. 23, n. 10, p. 1603-14, Oct 2001.

HICKS, C. *et al.* Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. **AIDS**, v. 18, n. 5, p. 775-9, Mar 26 2004.

HINKIN, C. H. *et al.* Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. **AIDS**, v. 18 Suppl 1, p. S19-25, Jan 1 2004.

HIRSCHEL, B. *et al.* Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. **AIDS**, v. 16, n. 3, p. 381-5, Feb 15 2002.

HOGG R *et al.* Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293-9, Jul 26 2008.

HOLMBERG, S. D. *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. **Lancet**, v. 360, n. 9347, p. 1747-8, Nov 30 2002.

IZZEDINE, H. *et al.* The nephrotoxic effects of HAART. **Nat Rev Nephrol**, v. 5, n. 10, p. 563-73, Oct 2009.

\_\_\_\_\_. Fanconi syndrome associated with didanosine therapy. **AIDS**, v. 19, n. 8, p. 844-5, May 20 2005.

\_\_\_\_\_. Efavirenz urolithiasis. **AIDS**, v. 21, n. 14, p. 1992, Sep 12 2007.

JOHN, M. *et al.* Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? **AIDS**, v. 12, n. 17, p. 2289-93, Dec 3 1998.

JONES, R. *et al.* Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 37, n. 4, p. 1489-95, Dec 1 2004.

JUETHNER, S. N. *et al.* Tolerance of efavirenz-induced central nervous system side effects in HIV-infected individuals with a history of substance abuse. **HIV Clin Trials**, v. 4, n. 3, p. 145-9, May-Jun 2003.

JUSTICE, A. C. *et al.* Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. **AIDS**, v. 18 Suppl 1, p. S49-59, Jan 1 2004.

JUSTMAN, J. E. *et al.* Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 32, n. 3, p. 298-302, Mar 1 2003.

- KAHN, J. O. *et al.* A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. **N Engl J Med**, v. 327, n. 9, p. 581-7, Aug 27 1992.
- KAKUDA, T. N. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. **Clin Ther**, v. 22, n. 6, p. 685-708, Jun 2000.
- KALINKOVICH, A. *et al.* Chemokines and chemokine receptors: role in HIV infection. **Immunol Lett**, v. 68, n. 2-3, p. 281-7, Jun 1 1999.
- KAPLAN, M. *et al.* Hemolysis and bilirubin conjugation in association with UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism. **Hepatology**, v. 35, n. 4, p. 905-11, Apr 2002.
- KAPLOWITZ, N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. **Drug Saf**, v. 24, n. 7, p. 483-90, 2001.
- KELLEY, D. E.; GOODPASTER, B. H. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. **Diabetes Care**, v. 24, n. 5, p. 933-41, May 2001.
- KESSELRING, A. M. *et al.* Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 23, n. 13, p. 1689-99, Aug 24 2009.
- KLUTMAN, N. E.; HINTHORN, D. R. Excessive growth of eyelashes in a patient with AIDS being treated with zidovudine. **N Engl J Med**, v. 324, n. 26, p. 1896, Jun 27 1991.
- KNOX, T. A. *et al.* Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection. **Am J Gastroenterol**, v. 95, n. 12, p. 3482-9, Dec 2000.
- KONG, H. H.; MYERS, S. A. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Dermatol Ther**, v. 18, n. 1, p. 58-66, Jan-Feb 2005.
- KOVARI, H. *et al.* Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 4, p. 626-35, Aug 15 2009.
- KRISHNAN, M. *et al.* Acute renal failure in an HIV-positive 50-year-old man. **Am J Kidney Dis**, v. 36, n. 5, p. 1075-8, Nov 2000.
- LABARGA, P. *et al.* Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. **AIDS**, v. 23, n. 6, p. 689-96, Mar 27 2009.

- LEDERGERBER, B. *et al.* Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 1, p. 111-9, Jul 1 2007.
- LEVI, G. C.; VITORIA, M. A. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. **AIDS**, v. 16, n. 18, p. 2373-83, Dec 6 2002.
- LEWDEN, C. *et al.* HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 46, n. 1, p. 72-7, Sep 1 2007.
- LEWIS, W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, mitochondrial DNA and AIDS therapy. **Antivir Ther**, v. 10 Suppl 2, p. M13-27, 2005.
- LICHTENSTEIN, K. A. *et al.* Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 32, n. 1, p. 48-56, Jan 1 2003.
- LOELIGER, A. E. *et al.* The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. **AIDS**, v. 15, n. 10, p. 1325-6, Jul 6 2001.
- LUCAS, G. M. *et al.* Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. **AIDS**, v. 16, n. 5, p. 767-74, Mar 29 2002.
- MACHADO, C. V. [Health priorities in Brazil in the 1990s: three policies, many lessons]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 20, n. 1, p. 44-9, Jul 2006.
- MAGGI, P. *et al.* Cutaneous injection site reactions to long-term therapy with enfuvirtide. **J Antimicrob Chemother**, v. 53, n. 4, p. 678-81, Apr 2004.
- MALLAL, S. *et al.* Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. **Lancet**, v. 359, n. 9308, p. 727-32, Mar 2 2002.
- MALTA, M. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. **AIDS Behav**, v. 14, n. 4, p. 731-47, Aug 2010.
- MARCOTTE, T. D. *et al.* A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. **Neurology**, v. 63, n. 8, p. 1417-22, Oct 26 2004.
- MARRA, C. M. *et al.* Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. **AIDS**, v. 23, n. 11, p. 1359-66, Jul 17 2009.
- MARTIN, A. M. *et al.* Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 12, p. 4180-5, Mar 23 2004.

MARTINEZ, E. *et al.* Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 15, n. 10, p. 1261-8, Jul 6 2001.

\_\_\_\_\_. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. **AIDS**, v. 13, n. 7, p. 805-10, May 7 1999.

MARY-KRAUSE, M. *et al.* Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. **AIDS**, v. 17, n. 17, p. 2479-86, Nov 21 2003.

MATHEWS, W. C. *et al.* National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV Cost and Services Utilization Study. **Med Care**, v. 38, n. 7, p. 750-62, Jul 2000.

MAUSS, S. *et al.* Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 17, n. 2, p. 189-94, Jan 24 2003.

MAYEUX, R. *et al.* Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. **Neurology**, v. 43, n. 1, p. 176-82, Jan 1993.

MAZHUDE, C. *et al.* Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. **AIDS**, v. 16, n. 11, p. 1566-8, Jul 26 2002.

MCDERMOTT, A. Y. *et al.* CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. **Clin Infect Dis**, v. 41, n. 11, p. 1662-70, Dec 1 2005.

MCGOVERN, B. H. *et al.* Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 3, p. 365-72, Aug 1 2006.

MCNABB, J. *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. **Clin Infect Dis**, v. 33, n. 5, p. 700-5, Sep 1 2001.

METRY, D. W. *et al.* Stevens-Johnson syndrome caused by the antiretroviral drug nevirapine. **J Am Acad Dermatol**, v. 44, n. 2 Suppl, p. 354-7, Feb 2001.

MILES, S. A. Hematopoietic growth factors as adjuncts to antiretroviral therapy. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 8, n. 6, p. 1073-80, Jun 1992.

MILLER, K. D. *et al.* Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. **Ann Intern Med**, v. 133, n. 3, p. 192-6, Aug 1 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Disponível em:

<[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c\\_2008montado.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf)>  
Acesso: 02 de fevereiro de 2012.

\_\_\_\_\_. *Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids.*  
Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>>. Acesso: 02 de fevereiro de 2012.

\_\_\_\_\_. Versão preliminar do Consenso Adulto - 2013. Disponível em:  
<[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/52934/versao\\_preliminar\\_consenso\\_adulto\\_final\\_com\\_equipe\\_19416.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/52934/versao_preliminar_consenso_adulto_final_com_equipe_19416.pdf)>. Acesso: 01 de março de 2013

MIRO, J. M. *et al.* Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. **Curr HIV/AIDS Rep**, v. 9, n. 3, p. 187-99, Sep 2012.

MOCROFT, A. *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. **AIDS**, v. 24, n. 11, p. 1667-78, Jul 17 2010.

MOKRZYCKI, M. H. *et al.* Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. **Clin Infect Dis**, v. 30, n. 1, p. 198-200, Jan 2000.

MOLINA, J. M. *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. **Lancet**, v. 372, n. 9639, p. 646-55, Aug 23 2008.

\_\_\_\_\_. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 53, n. 3, p. 323-32, Mar 2010.

MONTESSORI, V. *et al.* Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. **CMAJ**, v. 170, n. 2, p. 229-38, Jan 20 2004.

MOORE, R. D. *et al.* Anemia and survival in HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, v. 19, n. 1, p. 29-33, Sep 1 1998.

MORGELLO, S. *et al.* Mitochondrial abnormalities in human immunodeficiency virus-associated myopathy. **Acta Neuropathol**, v. 90, n. 4, p. 366-74, 1995.

MOSTELLER M *et al.* Pharmacogenetic (PG) investigation of hypersensitivity to abacavir. Program and Abstracts of AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada. 2006.

MOYLE, G. J. Efavirenz: shifting the HAART paradigm in adult HIV-1 infection. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 8, n. 4, p. 473-86, Apr 1999.



MOYLE, G. J. *et al.* A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. **AIDS**, v. 20, n. 16, p. 2043-50, Oct 24 2006.

MULLIGAN, K. *et al.* Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 23, n. 1, p. 35-43, Jan 1 2000.

MYERS, K. W. *et al.* Probenecid hypersensitivity in AIDS: a case report. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 80, n. 5, p. 416-8, May 1998.

NELSON, M. *et al.* Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. **AIDS**, v. 22, n. 11, p. 1374-6, Jul 11 2008.

NERY, M. W. *et al.* Dyslipidemia in AIDS patients on highly active antiretroviral therapy. **Braz J Infect Dis**, v. 15, n. 2, p. 151-5, Mar-Apr 2011.

NGUYEN, A. *et al.* Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. **HIV Med**, v. 9, n. 3, p. 142-50, Mar 2008.

NOLAN, D. *et al.* Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? **J HIV Ther**, v. 8, n. 2, p. 36-41, May 2003.

NOLAN, D.; MALLAL, S. The role of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the fat redistribution syndrome. **J HIV Ther**, v. 9, n. 2, p. 34-40, May 2004.

\_\_\_\_\_. Antiretroviral-therapy-associated lipoatrophy: current status and future directions. **Sex Health**, v. 2, n. 3, p. 153-63, 2005.

Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. **Neurology**, v. 41, n. 6, p. 778-85, Jun 1991.

NUNEZ, M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. **J Hepatol**, v. 44, n. 1 Suppl, p. S132-9, 2006.

O'BRIEN, M. E. *et al.* Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 34, n. 4, p. 407-14, Dec 1 2003.

OBEL, N. *et al.* Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. **PLoS One**, v. 6, n. 7, p. e22698, 2011.

OKIE, S. Fighting HIV--lessons from Brazil. **N Engl J Med**, v. 354, n. 19, p. 1977-81, May 11 2006.

- ORTIZ, R. *et al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. **AIDS**, v. 22, n. 12, p. 1389-97, Jul 31 2008.
- PARDO, C. A. *et al.* HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. **J Peripher Nerv Syst**, v. 6, n. 1, p. 21-7, Mar 2001.
- PARK-WYLLIE, L. Y. *et al.* High rate of discontinuations of highly active antiretroviral therapy as a result of antiretroviral intolerance in clinical practice: missed opportunities for adherence support? **AIDS**, v. 16, n. 7, p. 1084-6, May 3 2002.
- PARNEIX-SPAKE, A. *et al.* Didanosine as probable cause of Stevens-Johnson syndrome. **Lancet**, v. 340, n. 8823, p. 857-8, Oct 3 1992.
- PASSALARIS, J. D. *et al.* Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. **Clin Infect Dis**, v. 31, n. 3, p. 787-97, Sep 2000.
- PATERSON, D. L. *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Ann Intern Med**, v. 133, n. 1, p. 21-30, Jul 4 2000.
- PEDNEAULT, L. *et al.* Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment of adult and pediatric patients with HIV infection. **Clin Ther**, v. 22, n. 12, p. 1378-94; discussion 1377, Dec 2000.
- PERIARD, D. *et al.* Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. **Circulation**, v. 100, n. 7, p. 700-5, Aug 17 1999.
- PEYRIERE, H. *et al.* Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 35, n. 3, p. 269-73, Mar 1 2004.
- PHILLIPS, E. J. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 1, p. 103-5, Jul 1 2006.
- PIROTH, L. *et al.* [Discontinuing protease inhibitor treatment of HIV-1 patients for intolerance. Longitudinal study of 309 patients]. **Presse Med**, v. 28, n. 8, p. 381-7, Feb 27 1999.
- POLLARD, R. B. *et al.* Safety profile of nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus infection. **Clin Ther**, v. 20, n. 6, p. 1071-92, Nov-Dec 1998.
- POST, F. A. *et al.* Biomarkers of impaired renal function. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 5, n. 6, p. 524-30, Nov 2010.
- POWDERLY, W. G. Long-term exposure to lifelong therapies. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 29 Suppl 1, p. S28-40, Feb 1 2002.

- POZNIAK, A. L. *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 43, n. 5, p. 535-40, Dec 15 2006.
- PUOTI, M. *et al.* HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. **J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)**, v. 8, n. 1, p. 30-42, Jan-Feb 2009.
- RAJESH, R. *et al.* Evaluation of incidence of zidovudine induced anemia in Indian human immunodeficiency virus positive patients in comparison with stavudine based highly active antiretroviral therapy. **Int J Risk Saf Med**, v. 23, n. 3, p. 171-80, 2011.
- RAO, T. K. *et al.* Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med**, v. 310, n. 11, p. 669-73, Mar 15 1984.
- RAUCH, A. *et al.* Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 1, p. 99-102, Jul 1 2006.
- REISLER, R. B. *et al.* Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 34, n. 4, p. 379-86, Dec 1 2003.
- RHO, M.; PERAZELLA, M. A. Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Curr Drug Saf**, v. 2, n. 2, p. 147-54, May 2007.
- RICHMAN, D. D. *et al.* The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **N Engl J Med**, v. 317, n. 4, p. 192-7, Jul 23 1987.
- RIDDLER, S. A. *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. **N Engl J Med**, v. 358, n. 20, p. 2095-106, May 15 2008.
- RIHS, T. A. *et al.* Efavirenz and chronic neuropsychiatric symptoms: a cross-sectional case control study. **HIV Med**, v. 7, n. 8, p. 544-8, Nov 2006.
- ROBERTS, A. D. *et al.* Alterations in serum levels of lipids and lipoproteins with indinavir therapy for human immunodeficiency virus-infected patients. **Clin Infect Dis**, v. 29, n. 2, p. 441-3, Aug 1999.
- ROBERTSON, K. R. *et al.* The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. **AIDS**, v. 21, n. 14, p. 1915-21, Sep 12 2007.
- ROBINSON-PAPP, J.; SIMPSON, D. M. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. **Muscle Nerve**, v. 40, n. 6, p. 1043-53, Dec 2009.

- ROBISON, L. S. *et al.* Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 24, n. 11, p. 1347-55, Nov 2008.
- ROCKWOOD, N. *et al.* Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. **AIDS**, v. 25, n. 13, p. 1671-3, Aug 24 2011.
- RODRIGUEZ-FRENCH, A. *et al.* The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 35, n. 1, p. 22-32, Jan 1 2004.
- RODRIGUEZ-NOVOA, S. *et al.* Renal toxicity associated with tenofovir use. **Expert Opin Drug Saf**, v. 9, n. 4, p. 545-59, Jul 2010.
- \_\_\_\_\_. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. **Clin Infect Dis**, v. 48, n. 11, p. e108-16, Jun 1 2009.
- RODRIGUEZ-ROSADO, R. *et al.* Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 12, n. 10, p. 1256, Jul 9 1998.
- ROLING, J. *et al.* HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. **Clin Infect Dis**, v. 42, n. 10, p. 1488-95, May 15 2006.
- SADALA, M. L.; MARQUES SDE, A. [Twenty years of care for persons living with HIV/AIDS in Brazil: the health professionals' perspective]. **Cad Saude Publica**, v. 22, n. 11, p. 2369-78, Nov 2006.
- SAHAI, J. *et al.* Zidovudine-associated hypertrichosis and nail pigmentation in an HIV-infected patient. **AIDS**, v. 5, n. 11, p. 1395-6, Nov 1991.
- SALEHIAN, B. *et al.* Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. **J Natl Med Assoc**, v. 97, n. 8, p. 1088-92, Aug 2005.
- SAMARAS, K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 50, n. 5, p. 499-505, Apr 15 2009.
- SANNE, I. *et al.* Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 32, n. 1, p. 18-29, Jan 1 2003.
- SATTLER, F. Body habitus changes related to lipodystrophy. **Clin Infect Dis**, v. 36, n. Suppl 2, p. S84-90, Apr 1 2003.

SAVES, M. *et al.* Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v. 34, n. 10, p. 1396-405, May 15 2002.

\_\_\_\_\_. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. Groupe d'Epidemiologie Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA). **AIDS**, v. 13, n. 17, p. F115-21, Dec 3 1999.

SCHWARTZ, E. J. *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, n. 8, p. 2412-20, Aug 2005.

SELIK, R. M. *et al.* Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 29, n. 4, p. 378-87, Apr 1 2002.

SERVOSS, J. C. *et al.* Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 43, n. 3, p. 320-3, Nov 1 2006.

SHAFER, R. W. *et al.* Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. **N Engl J Med**, v. 349, n. 24, p. 2304-15, Dec 11 2003.

SIMIONI, S. *et al.* Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. **AIDS**, v. 24, n. 9, p. 1243-50, Jun 1 2010.

SMITH, K. J. *et al.* Lamivudine (3TC)-induced contact dermatitis. **Cutis**, v. 65, n. 4, p. 227-9, Apr 2000.

SORIANO, V. *et al.* Is there cross-toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash? **AIDS**, v. 14, n. 11, p. 1672-3, Jul 28 2000.

SPRUANCE, S. L. *et al.* Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. Bristol-Myers Squibb Stavudine/019 Study Group. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 5, p. 355-63, Mar 1 1997.

\_\_\_\_\_. Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine. A randomized, double-blind clinical trial. The Bristol-Myers Squibb AI454-010 Study Group. **Ann Intern Med**, v. 120, n. 5, p. 360-8, Mar 1 1994.

SQUIRES, K. E. *et al.* Atazanavir (ATV) qd vs. efavirenz (EFV) qd with fixed-dose zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) bid: comparison of antiviral efficacy and safety: 48-week results from BMS AI424-034 phase III pivotal study. In: Program and abstracts

of the 42nd interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Washington ,DC. 2002

STASZEWSKI, S. *et al.* Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. **N Engl J Med**, v. 341, n. 25, p. 1865-73, Dec 16 1999.

STERN, J. O. *et al.* A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 34 Suppl 1, p. S21-33, Sep 2003.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. **JAMA**, v. 283, n. 1, p. 74-80, Jan 5 2000.

\_\_\_\_\_. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. **Hepatology**, v. 35, n. 1, p. 182-9, Jan 2002.

SULLIVAN, A. K.; NELSON, M. R. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. **AIDS**, v. 11, n. 7, p. 938-9, Jun 1997.

SULLIVAN, P. S. *et al.* Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 301-8, Jan 1 1998.

SUN, H. Y. *et al.* Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B\*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. **J Antimicrob Chemother**, v. 60, n. 3, p. 599-604, Sep 2007.

TEBAS, P. Insulin resistance and diabetes mellitus associated with antiretroviral use in HIV-infected patients: pathogenesis, prevention, and treatment options. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 49 Suppl 2, p. S86-92, Sep 1 2008.

TEBAS, P. *et al.* Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 14, n. 4, p. F63-7, Mar 10 2000.

TEIXEIRA, P. R. *et al.* Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. **AIDS**, v. 18 Suppl 3, p. S5-7, Jun 2004.

THOMPSON, M. A. *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. **JAMA**, v. 304, n. 3, p. 321-33, Jul 21 2010.

TIEN, P. C. *et al.* Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. **AIDS**, v. 21, n. 13, p. 1739-45, Aug 20 2007.

- TORRES, R. A. *et al.* Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. **Arch Intern Med**, v. 152, n. 4, p. 850-1, Apr 1992.
- TREISMAN, G. J.; KAPLIN, A. I. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. **AIDS**, v. 16, n. 9, p. 1201-15, Jun 14 2002.
- TREMBLAY, C. *et al.* Treatment durability, effectiveness, and safety with atazanavir/ritonavir-based HAART regimen in treatment-naive HIV-infected patients. **HIV Clin Trials**, v. 12, n. 3, p. 151-60, May-Jun 2011.
- TRIPATHI, A. K. *et al.* Bone marrow abnormalities in HIV disease. **J Assoc Physicians India**, v. 53, p. 705-10, Aug 2005.
- TSIODRAS, S. *et al.* Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. **Arch Intern Med**, v. 160, n. 13, p. 2050-6, Jul 10 2000.
- UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Disponível em: < [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf) >. Acesso em: 10 de maio de 2012.
- VISNEGARWALA, F. *et al.* Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. **Ann Intern Med**, v. 127, n. 10, p. 947, Nov 15 1997.
- VITTECOQ, D. *et al.* Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. **Lancet**, v. 351, n. 9120, p. 1959, Jun 27 1998.
- VOLBERDING, P. A. *et al.* Human immunodeficiency virus hematology. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v., p. 294-313, 2003.
- WADA, N. *et al.* Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984-2008. **Am J Epidemiol**, v. 177, n. 2, p. 116-25, Jan 15 2013.
- WALLI, R. *et al.* Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. **AIDS**, v. 12, n. 15, p. F167-73, Oct 22 1998.
- WALMSLEY, S. *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. **N Engl J Med**, v. 346, n. 26, p. 2039-46, Jun 27 2002.
- WASSEF, M.; KEISER, P. Hypersensitivity of zidovudine: report of a case of anaphylaxis and review of the literature. **Clin Infect Dis**, v. 20, n. 5, p. 1387-9, May 1995.

WIRTH, G. J. *et al.* Efavirenz-induced urolithiasis. **Urol Res**, v. 34, n. 4, p. 288-9, Aug 2006.

WOHL, D. A.; BROWN, T. T. Management of morphologic changes associated with antiretroviral use in HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 49 Suppl 2, p. S93-S100, Sep 1 2008.

WORM, S. W. *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. **J Infect Dis**, v. 201, n. 3, p. 318-30, Feb 1 2010.

WYATT, C. M. *et al.* Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. **AIDS**, v. 20, n. 4, p. 561-5, Feb 28 2006.

YARASHESKI, K. E. *et al.* Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 21, n. 3, p. 209-16, Jul 1 1999.

YOON, C. *et al.* Case-control study of diabetes mellitus in HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 37, n. 4, p. 1464-9, Dec 1 2004.

YUAN, Y. *et al.* Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. **HIV Med**, v. 7, n. 3, p. 156-62, Apr 2006.

ZHOU, J. *et al.* Experience with the use of a first-line regimen of stavudine, lamivudine and nevirapine in patients in the TREAT Asia HIV Observational Database. **HIV Med**, v. 8, n. 1, p. 8-16, Jan 2007.

\_\_\_\_\_. Highly active antiretroviral treatment containing efavirenz or nevirapine and related toxicity in the TREAT Asia HIV Observational Database. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 43, n. 4, p. 501-3, Dec 1 2006.

ZIMMERMANN, A. E. *et al.* Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. **Clin Infect Dis**, v. 42, n. 2, p. 283-90, Jan 15 2006.

ZUCMAN, D. *et al.* Prospective screening for human leukocyte antigen-B\*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 45, n. 1, p. 1-3, May 1 2007.



# RELATÓRIO\_DE\_CAMPO

## INTRODUÇÃO

O último boletim epidemiológico mostrou que até o final de 2011, 34,0 milhões (31.4-35.9 milhões) de pessoas viviam com o HIV. O que, estimadamente representa 0,8% dos adultos com idade entre 15-49 anos no mundo, embora a epidemia continue a variar consideravelmente entre países e regiões (UNAIDS; 2012).

No Brasil, os últimos dados demonstraram que havia 608.230 casos notificados de AIDS entre 1980 e junho de 2011, dos quais 397.662 (65,4%) eram casos do sexo masculino e 210.538 (34,6%) eram do sexo feminino (UNAIDS; 2012).

A AIDS continua sendo um dos desafios de saúde mais graves do mundo, o número de mortes em consequência da AIDS no mundo, teve seu pico no ano de 1997 e começou a declinar a partir da década de 2000, devido o advento da terapia antirretroviral (TARV), 60% a mais de pessoas salvaram suas vidas devido ao tratamento antirretroviral (UNAIDS; 2012).

A TARV mudou a história do tratamento da infecção pelo vírus HIV, no entanto pouco depois da introdução da TARV na vida destes indivíduos, já demonstrava claramente que o fator limitante mais importante para a eficácia da mesma, seriam as reações adversas causadas por ela (D'ARMINIO MONFORTE, LEPRI *et al.*; 2000).

Os antirretrovirais (ARVs) causam diversas reações adversas que desde sua criação até hoje, são muito estudadas, isto originou um maior conhecimento a respeito, fazendo com que a indústria farmacêutica e seus laboratórios buscassem a fabricação de novas medicações e terapias que causem menos reações adversas a estes pacientes, assim proporcionando uma melhor aceitação ao tratamento, pois sua utilização deverá ser por toda a vida.

Este estudo tem o intuito de revelar com que frequência ocorreram trocas de medicamentos ARVs por estas reações adversas, dando prioridade a terapia inicial, e assim identificando o quanto estas reações adversas podem atrapalhar o tratamento na população estudada.

## JUSTIFICATIVA

A escolha deste tema deve-se ao fato do autor fazer parte do núcleo de pesquisas do Serviço de Atenção Terapêutica (SAT) no Hospital Sanatório Partenon, e trabalhar na área que envolve pesquisas e ensaios clínicos referentes a HIV/AIDS desde o ano de 2007. Observando e acompanhando o dia-a-dia dos indivíduos atendidos neste serviço, ouvindo suas queixas, seus medos e suas preocupações, pode notar o quão importante é o envolvimento dos profissionais em relação aos pacientes, e que para fazer que eles alcançassem o sucesso no tratamento, na grande maioria dos pacientes infectados, é necessário o uso da TARV

Essa mesma terapia (medicamento) que “salva vidas” e prolonga os anos de vida destes indivíduos, na grande maioria das vezes pode ocasionar reações adversas que atrapalham o seguimento do tratamento e que freqüentemente fazem parte das queixas que os profissionais da área escutam.

Sabendo que o único modo atualmente para estes indivíduos prolongarem suas vidas, e assim conseguirem evitar doenças oportunistas e outros males seria o uso da TARV, surgiu a curiosidade de realizar este estudo, especificamente no serviço onde trabalho e onde atualmente são atendidas 2.572 pessoas além daquelas que fazem o tratamento em outros serviços, mas que utilizam apenas a unidade de dispensação de medicamentos (UDM), para retirar seus medicamentos.

É importante conhecer melhor esta população, suas características, co-infecções envolvidas e suas principais queixas relacionadas à TARV, especialmente para este serviço de referência, que até antes deste estudo, não havia quaisquer dados sintetizados sobre o tema.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo faz parte de um estudo observacional de coorte multicêntrico, que tem a finalidade estudar a ocorrência de eventos graves associados ao uso de ARVs, no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2010, em uma coorte retrospectiva, composta de aproximadamente 4.490 pessoas vivendo com HIV, atendidas em serviços de referência das cidades de Fortaleza, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador e São Paulo.

Os dados utilizados para este estudo foram somente os dados colhidos pelo serviço de referência em HIV/AIDS da cidade de Porto Alegre, mais especificamente no SAT, que faz parte do complexo do Hospital Sanatório Partenon, que incluiu 819 indivíduos.

Foram incluídas todas as pessoas com HIV/AIDS, adultas (18 anos ou mais) e que iniciaram TARV neste serviço, e foram excluídas pacientes que iniciaram TARV em outros serviços ambulatoriais não participantes do estudo, gestantes com uso de ARV exclusivamente para a prevenção da transmissão vertical e naqueles onde ocorreu perda de seguimento ambulatorial nos seis primeiros meses sem a confirmação do início de tratamento por ARV, excetuando óbitos ocorridos em pacientes que não retornaram para uma segunda consulta, mas que apresentam registro de eventos relacionados à reações adversa no atestado de óbito.

## COLETA DE DADOS

Os dados foram colhidos pelo mestrando Guilherme Prates Sesin e a Farmacêutica Sônia de Alencastro Coracini no período entre 03/2010 e 12/2011 nas dependências do Serviço de Atenção e Terapêutica do Hospital Sanatório Partenon, foram revisados todos os prontuários (N=6.490) para a avaliação da elegibilidade e inclusão daqueles pacientes que preenchiam os critérios estabelecidos no protocolo de estudo. Todos os prontuários do serviço foram revisados individualmente.

Antes da realização da coleta de dados, os pesquisadores (Sonia e Guilherme) receberam um treinamento que foi desenvolvido pela coordenação do protocolo principal, que ocorreu em São Paulo, esse treinamento visava o aprendizado para o preenchimento de formulários específicos do estudo.

Os prontuários eram revisados diariamente e as informações colhidas eram discutidas entre os pesquisadores, seguidamente surgiam dúvidas em relação ao tratamento, esquemas, medicamentos concomitantes e até mesmo a letra dos profissionais registradas nos prontuários, que muitas vezes dificultava o entendimento.

Além disso, dados relativos à medicação foram conferidos nos registros do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), enquanto que dados referentes à vacinação foram conferidos e completados a partir do sistema de registro de vacinas do Centro de Imunobiológicos Especiais do RS (CRIE), localizado também nas dependências do Hospital Sanatório Partenon.

## BANCOS DE DADOS

As informações e variáveis utilizadas do banco de dados a partir do projeto original foram as seguintes:

(1) Características epidemiológicas – variável categoria de transmissão (categorizadas em heterossexual, homossexual ou bi/masculino, usuários de drogas injetáveis, transmissão vertical e transfusão sanguínea, que devido a baixa frequência foram classificados como “outros”); e a variável população específica (distribuídas como travesti, homo/transexual, profissional do sexo, usuários de drogas injetáveis, presidiários/institucionalizados e outros) que apenas sua frequência foi verificada devido ao número reduzido de indivíduos ;

(2) Características sociodemográficas – variável sexo, raça (branca e não branca); escolaridade (categorizadas em quatro estratos de 0 a 4, 5 a 8, 9 a 11 e maior ou igual a 12 anos de estudo); idade ( variável contínua que foi categorizada em intervalos de 18 a 29, 30 a 39, 40 a 49 e 50 anos ou mais de idade);

(3) Características relacionadas a comportamentos – uso de drogas ilícitas e álcool, ambas dicotômicas categorizadas em “sim ou não”.

(4) Características dos esquemas e classes – observação apenas dos primeiros esquemas e classes ARVs utilizados;

(5) Características relacionadas à situação clínica e imunológica – contagem de células TCD4 no início dos ARVs (categorizas em 4 estratos) e quantificação da CV também no início (categorizadas em 4 estratos);

(6) Co-morbidades associadas – Analisado apenas as frequências de Tuberculose e Hepatites B e C.

## **LIMPEZA DO BANCO E ADEQUAÇÃO DAS VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES PARA A ANÁLISE PLANEJADA**

A limpeza e organização do banco de dados do protocolo original foi uma operação complexa e trabalhosa.

O banco principal encontrava-se subdividido em 8 partes devido a extensa quantidade de variáveis dos formulários do protocolo principal.

As variáveis foram definidas conforme os objetivos deste estudo, foram selecionadas aquelas que seriam utilizadas alocando-as em apenas um único banco de dados. Variáveis como as medicações do primeiro esquema, reações adversas, comorbidades, uso de álcool e drogas, exames de CD4 e CV foram trazidas de outros bancos.

As variáveis que fazem parte das características epidemiológicas e sociodemográficas, apenas foram categorizadas, como as variáveis categorias de transmissão, população específica, idade, escolaridade.

As variáveis comportamentais “uso de álcool e drogas” estavam classificadas como “Pré-TARV”, ou seja, antes do indivíduo iniciar a terapia e como Pós-TARV, ou seja, depois que o indivíduo iniciou a terapia. Preferiu-se utilizar o período depois do início de TARV e categorizar as variáveis em “sim” e “não” (dicotômica) para simplificar as análises.

A variável “razão de trocas de esquema”, que é o desfecho deste estudo, foi agrupada, e a partir desta, criou-se uma variável específica para trocas motivadas apenas por reações adversas.

A variável “esquemas terapêuticos” foi criada através da classificação de cada tipo de antirretroviral, onde foi devidamente categorizada priorizando os esquemas iniciais mais utilizados e que fazem parte do consenso atual.

As variáveis referentes a “reações adversas” também estavam subdivididas em vários grupos, cada grupo fazia parte do esquema utilizado no momento (ex: primeiro esquema, segundo esquema, terceiro esquema...) elas, como outras variáveis já descritas, precisaram ser agrupadas e dicotomizadas (0 e 1), para que sua frequência pudesse ser encontrada. Estas reações adversas também foram classificadas e agrupadas entre si, como exemplo, os sintomas gastrointestinais foram agrupados

(náuseas, vômitos, diarreia e relatos de gastrite) e somado sua frequência, também os sintomas neuropsiquiátricos (sonolência, tonturas e insônia), a lipodistrofia (lipoatrofia, lipodistrofia sem local especificado e lipodistrofia com local especificado) e por fim a dislipidemia, que avaliou em conjunto e em separado (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista).

Quanto as variáveis relacionadas a situação clínica e imunológica, “CD4 e CV”, o CD4 se encontrava como uma variável numérica discreta, já os resultados de CV se encontravam como uma variável numérica contínua, ambas foram categorizadas em 4 estratos para facilitar a análise. Estas variáveis categorizadas foram criadas a partir dos resultados dos exames comparados com a data de início do primeiro esquema terapêutico, visando obter apenas os exames (CD4 e CV) no início de TARV.

E por fim a variável comorbidades, que dentre as dezenas de doenças descritas nos formulários, apenas Tuberculose, Hepatite B e C foram utilizadas para este estudo. As frequências das doenças Pré-TARV e Pós-TARV foram somadas, englobando esta variável.

Para descobrir quanto tempo um paciente levou para interromper a medicação, criou-se a variável “tempo de interrupção do primeiro esquema”, que utilizou a medida de tempo em meses. Nesta variável comparou-se o início da TARV com a primeira interrupção do esquema, independente do motivo de troca e por reações adversas, e só então esta variável foi utilizada para realizar a análise de Cox.



## **METODOLOGIA DE ANÁLISE**

Os dados foram digitados usando o programa EpiData 3.2 e a análise estatística foi realizada com o software SPSS. Foi realizada, dentro do protocolo do projeto multicêntrico original, dupla digitação para diminuir possíveis inconsistências de digitação.

Grande parte das variáveis foram categorizadas e suas frequências relativas foram descritas.

Foram criadas curvas de Kaplan Méier para estimar a probabilidade de cada indivíduo da amostra estar livre de uma reação adversa na utilização do primeiro esquema.

Os dados também foram analisados com a utilização do modelo de risco proporcional de COX, usualmente utilizado para análises de sobrevida. Neste estudo ele foi utilizado para identificar associações entre exposições e desfecho a fim de encontrar maior ou menor risco de desenvolvimento da reação adversa. Elas foram estimadas por *hazards*, através de modelos hierárquicos, para controle de possíveis efeitos de confusão.

As variáveis que na análise bruta apresentavam um  $p < 0,2$  foram incluídas no modelo multivariado. Estas variáveis foram introduzidas de acordo com modelo hierarquizado que incluía em um primeiro nível variáveis demográficas, no segundo nível a escolaridade, em um terceiro nível variáveis sociocomportamentais e, em um quarto nível, variáveis representativas de características clínicas, cada nível sendo ajustado para os níveis superiores.

## REFERÊNCIAS DO RELATÓRIO DE CAMPO

D'ARMINIO MONFORTE, A. *et al.* Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. **AIDS**, v. 14, n. 5, p. 499-507, Mar 31 2000.

UNAIDS. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*. Disponível em:<  
[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf)>. Acesso em: 09 de julho de 2012.

# **ARTIGO\_CIENTÍFICO**

**Reações adversas a medicamentos antirretrovirais em coorte histórica de pacientes acompanhados em serviço de assistência especializada a portadores do HIV e doentes de AIDS.**

*Guilherme Prates Segin*

*Nêmora Tregnago Barcellos*

Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS) Av. Unisinos, 950 - Bairro Cristo Rei - CEP 93.022-000 São Leopoldo - RS – Brasil

**RESUMO**

**OBJETIVO:** Estudo de coorte histórica desenvolvido para descrever a frequência e o motivo de trocas de esquemas antirretrovirais iniciais, analisar as trocas devido a reações adversas e investigar os fatores associados, em pacientes que iniciaram a terapia num centro de referência de HIV/AIDS em Porto Alegre/RS, Brasil.

**MÉTODOS:** O estudo faz parte de um protocolo multicêntrico do qual apenas os dados referentes a Porto Alegre foram utilizados. Foram incluídos 819 indivíduos infectados pelo HIV que iniciaram terapia antirretroviral entre 2003 e 2010. Foram descritas as características sociodemográficas, comportamentais e clínicas da população e utilizou-se o modelo de regressão de Cox para verificar as associações com o desfecho. Uma curva de Kaplan Méier foi desenhada para avaliar a probabilidade dos indivíduos da amostra estarem livres de reações adversas ao longo do tempo.

**RESULTADOS:** A média de idade da amostra foi de 38 anos, 53% eram homens, a maioria possuía até 4 anos de estudo (48,6%) e relatou exposição por relação heterossexual (74,9%). A contagem de linfócitos TCD4+ inicial foi < 250 células/mm<sup>3</sup> em 70% dos participantes e a carga viral entre 10.000 a 99.999 cópias / mL em 46,5% da população. O esquema mais utilizado foi AZT+3TC+EFV (56,8%). A mediana do tempo até a troca do primeiro esquema terapêutico foi de 34 semanas. No total ocorreram 328 interrupções do primeiro esquema, 172 (52,4%) por reações adversas. As reações adversas mais comuns e que originaram a troca foram sintomas gastrointestinais (23%), anemia (19%), sintomas neuropsiquiátricos (14%) e dislipidemia (11%). Fatores associados com o aumento do risco significativo para troca do primeiro esquema, após ajuste, foram a escolaridade 5-8 anos (HR 1,57 IC95% 1,11-2,22), a

utilização de esquemas contendo AZT+3TC combinados com IPs (LOP/R [HR 1,95 IC95% 1,02-3,74] e ATZ/R [HR 3,32 IC95% 1,63-6,76) e ARVs classificados como “outros” (HR 3,24 IC95% 1,36-7,78), atualmente em desuso.

**CONCLUSÕES:** As reações adversas causadas pelos ARVs foram o principal motivo de troca do esquema. A escolha do tratamento e o monitoramento do indivíduo que inicia a terapia são situações que devem receber uma atenção especial, buscando, assim, antecipar interrupções e trocas de medicações que, se não manejadas adequadamente, podem colaborar para a falha terapêutica.

**DESCRITORES:** HIV. AIDS. Antirretroviral. Terapia Antirretroviral. Reações Adversas.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** A historical cohort study was conducted to describe the frequency and reason for the exchange of initial antiretrovirals schemes, analyze the exchanges due to adverse reactions and investigate the associated factors in patients who initiated therapy at a referral center for HIV/AIDS in Porto Alegre/RS, Brazil.

**METHODS:** The study is part of a multicentric protocol where only data from Porto Alegre/RS were used. The study included 819 HIV-infected individuals that started antiretroviral therapy (ART) between 2003 and 2010. Sociodemographic characteristics and clinical behavior were described. A Cox regression model was used to verify the association of study factors with the outcome. A Kaplan Meier curve was designed to evaluate the probability of being free from adverse reactions over time.

**RESULTS:** The sample average age was 38 years, 53% were men, the majority had up to 4 years of education (48.6%) and reported infection by heterosexual contact (74.9%). Seventy percent had initial CD4 <250 cells/mm<sup>3</sup> and 46.5% a viral load between 10000-99999 copies/mL. The scheme mostly used was AZT + 3TC + EFV (56.8%). The median time to the shift of the first regimen was 34 weeks. In total there were 328 exchanges of the first scheme, 172 (52,4%) due to adverse reactions. The most common adverse reactions that led to the exchange were gastrointestinal symptoms (23%), anemia (19%), neuropsychiatric symptoms (14%) and dyslipidemia (11%). Factors independently associated with increased risk for exchange of the first scheme, were schooling between 5-8 years (HR 1.57 95% CI 1.11 to 2.22), use of regimens containing AZT + 3TC combined with a boosted PI (LOP/R [HR 1.95 95% CI 1.02 to 3.74] and ATZ/R [HR 3.32 95% CI 1.63 to 6.76] besides antiretrovirals classified as "other" (HR 3, 24 95% CI 1.36 to 7.78), which are currently unused.

**CONCLUSIONS:** Adverse reactions caused by antiretrovirals were the main reason for changing the first treatment schema and may impair the treatment outcome. The choice of treatment and individual close monitoring are conditions that should receive special attention, thus seeking to avoid disruptions and exchanges which, if not properly managed, can contribute to the therapeutic failure.

**KEYWORDS** HIV. AIDS. Antiretroviral. Antiretroviral Therapy. Adverse Reactions.

## INTRODUÇÃO

O Brasil atualmente tem registrado 608.230 casos de AIDS, com taxa de incidência geral estabilizada nos últimos 12 anos. Regionalmente, apenas a região sudeste, região onde se identifica o maior número de casos, obteve uma redução nas taxas de incidência enquanto a maioria das demais regiões segue com taxas crescentes.

O estado do Rio Grande do Sul mantém-se com as maiores incidências e mortalidades por AIDS da década, chegando a 47,5 casos e 13 óbitos por 100.000 habitantes. Porto Alegre ocupa o primeiro lugar em incidência de AIDS entre as capitais desde 1998. Em 2010 a taxa chegou a 99,8 casos por 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2012).

No Brasil, o tratamento para o HIV/AIDS iniciou com a distribuição da zidovudina (Azidotimidina ou AZT), aprovada pelo Food and Drug Administration, em 1987, para uso comercial (DE SOUZA e STORPIRTIS; 2004). A partir daí, o país passou a desenvolver políticas públicas de assistência integral às pessoas infectadas, incluindo o tratamento medicamentoso através do qual atualmente são disponibilizados 21 medicamentos antirretrovirais (ARVs) gratuitos, e o acesso a exames de monitoramento da infecção como a contagem de Linfócitos TCD4+ e Carga Viral (CV) além de testes de genotipagem, para testar a resistência viral.

A terapia antirretroviral (TARV) foi fundamental na melhora da qualidade de vida desta população, com a desaceleração da progressão da doença e diminuição de internações hospitalares em decorrência de infecções oportunistas, além de estar diretamente vinculada à redução da mortalidade associada ao HIV, como demonstram alguns ensaios clínicos realizados no país (MOUTON, ALFANDARI *et al.*; 1997; CAMERON, HEATH-CHIOZZI *et al.*; 1998; MOCROFT, VELLA *et al.*; 1998; PALELLA, DELANEY *et al.*; 1998).

Entretanto, pelo menos duas desvantagens podem ser apontadas em relação à TARV. A primeira seria a dificuldade de adesão à terapia, para a qual colaboram a necessidade de esquemas combinados de pelo menos três medicamentos, algumas vezes com posologias complexas e um número elevado de comprimidos. Estes



esquemas complexos contribuem para a não-adesão aos medicamentos, considerada a maior ameaça à efetividade do tratamento, no plano individual, e para a disseminação de vírus-resistência, no plano coletivo (COLOMBRINI, LOPES *et al.*; 2006). A segunda desvantagem seria um importante número de reações adversas (náuseas e vômitos, diarreia, tonturas, anemia e etc) associadas a cada um dos ARVs disponíveis. A ocorrência de reações adversas tem sido reportada principalmente nas fases iniciais do tratamento (CARR e COOPER; 2000; D'ARMINIO MONFORTE, LEPRI *et al.*; 2000; DURAN, SPIRE *et al.*; 2001).

Neste sentido, um estudo prospectivo realizado em Belo Horizonte encontrou associação independente entre um número maior de reações adversas e ao maior risco de não adesão ao tratamento, indicando que reações adversas podem interferir nas atividades diárias dos pacientes em uso de ARVs, levando à interrupção do tratamento e a necessidade de troca dos esquemas utilizados (BONOLO PDE, CESAR *et al.*; 2005).

Portanto, tanto a complexidade do tratamento quanto o surgimento de reações adversas implicam necessidade de mudanças no estilo de vida que, por sua vez, colabora para que o paciente interrompa o tratamento, o que termina levando ao desenvolvimento de sevas virais resistentes e a falha do tratamento (VANHOVE, SCHAPIRO *et al.*; 1996; ICKOVICS e MEISLER; 1997; KASTRISSIOS, SUAREZ *et al.*; 1998; CHESNEY, MORIN *et al.*; 2000).

As reações adversas causadas pela TARV apesar de serem bastante conhecidas, principalmente de forma individualizada na literatura mundial, no Brasil ainda são pouco estudadas, especialmente no sul do Brasil, onde existe um número maior de casos da doença e onde predomina o vírus HIV do subtipo C.

O presente estudo leva em consideração a hipótese de que a maioria das trocas de medicamentos/esquemas foram devido a ocorrência de reações adversas originadas pela TARV e tem como objetivo estimar a frequência e magnitude de troca de medicamentos/esquemas terapêuticos causados por reações adversas relacionados aos ARVs bem como os fatores associados à sua ocorrência em pessoas vivendo com HIV e AIDS.

## MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido a partir de uma coorte histórica observacional, multicêntrica, realizada no Brasil no ano de 2010, envolvendo 5 cidades brasileiras, composta de aproximadamente 4490 pessoas vivendo com HIV, atendidas em serviços de referência das cidades de Fortaleza, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador e São Paulo.

Na presente análise foram incluídos apenas os dados dos pacientes infectados pelo HIV, com idade de 18 anos ou mais, virgens de tratamento que iniciaram o uso dos ARVs no Serviço de Assistência e Terapêutica (SAT), do Hospital Público Sanatório Partenon, localizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, que atende adultos e crianças portadoras do HIV do município de Porto Alegre, da área metropolitana e do interior do estado.

A coleta de dados seguiu o protocolo do estudo original, tendo sido coletados a partir da revisão de prontuários de todos os indivíduos cadastrados no serviço (N=6.490) e que iniciaram o tratamento ARV entre 01 de janeiro de 2003 a 31 dezembro de 2010. De todos os pacientes cadastrados, 1338 haviam iniciado ARV no período, sendo que destes, 819 foram considerados elegíveis e incluídos no estudo. Foi considerada como data de início da terapia a data relatada no prontuário, sempre quando esta foi confirmada por uma segunda consulta posterior, ocorrida em um período de até seis meses.

Este período de inclusão foi definido após a análise das características dos esquemas terapêuticos utilizados para início de tratamento entre 1998 a 2005, utilizando como critérios os documentos de consenso do tratamento ARV da época. O ano de 2003 é o que permite a melhor associação entre garantir um significativo período de observação e a inclusão de pacientes que iniciaram tratamento com medicamentos e esquemas terapêuticos num padrão mais próximo ao preconizado pelo Ministério da Saúde na atualidade.

Foram excluídos 519 pacientes que iniciaram a TARV em outro serviço por possível perda de informações, gestantes que utilizaram ARV somente para tratamento da transmissão vertical e pacientes que não realizaram uma segunda consulta após

prescrição de TARV, não comprovando sua utilização, exceto naqueles que foram a óbito, mas com registro no prontuário de reação adversa relacionada aos ARVs.

A investigação foi realizada a partir de um questionário com questões sobre características epidemiológicas, sociodemográficas, comportamentais além de informações relacionadas à situação imunológica, à data de início do tratamento ARV, aos esquemas utilizados, às mudanças de medicamentos e esquemas terapêuticos, às comorbidades, a ocorrência de agravos à saúde decorrentes do uso dos ARVs, e as consequências dos eventos adversos na saúde de pessoas vivendo com HIV.

A coleta de dados foi realizada no período de 01/2010 a 12/2010, por 2 profissionais treinados com experiência nas áreas de pesquisas clínicas e HIV. O controle de qualidade foi realizado através de revisões dos questionários por 3 médicos do serviço que atendem diariamente este público, sendo que qualquer dúvida que existia em relação a reações adversas, eram repassadas para estes profissionais especializados que as revisavam e assim garantiam a qualidade do estudo.

O desfecho utilizado foi a troca do esquema ARV por ocorrência de reação adversa.

As variáveis independentes analisadas incluem: as categoria de exposição, categorizadas em 4 estratos (heterossexuais, homo ou bissexuais masculinos, uso de drogas injetáveis, transfusão de sangue e hemoderivados e transmissão vertical); as sociodemográficas envolvem sexo; raça categorizada em branca e não branca; escolaridade categorizada em 0 a 4, 5 a 8, 9 a 11 e maior ou igual a 12 anos de estudo e a variável contínua idade, que foi categorizada em intervalos de 18 a 29, 30 a 39, 40 a 49 e 50 anos ou mais de idade; as características comportamentais foram definidas através do uso de álcool e drogas como sim e não; as variáveis relacionadas a situação imunológica foram definidas através dos valores de Linfócitos TCD4+ e Carga Viral (CV), ambas categorizadas com 4 categorias; quanto a variável comorbidades, foram selecionadas apenas as de interesse para este estudo (Hepatite B [HBV], Hepatite C [HCV] e Tuberculose). Os esquemas de tratamento foram categorizados de duas maneiras, na primeira foram definidas categorias baseadas nos esquemas mais utilizados de ARVs (AZT+3TC+EFV; AZT+3TC+LOP/R; AZT+3TC+ATZ/R; AZT+3TC+ATZ e outros) e, na segunda, com base nas classes de medicamentos que

compunham os esquemas (2INTR+1 INNTR; 2INTR+1 IP/R; 2INTR+1 IP e outros). Combinações pouco usadas ou mesmo não utilizadas atualmente foram incluídas na categoria “outros”.

Foram usadas médias e frequências na descrição da população. O tempo de base para o cálculo foi considerado a data de início dos ARVs e o marcador de ocorrência do evento foi a troca do tratamento.

Curvas de Kaplan-Meier foram empregadas para estimar a probabilidade de cada indivíduo da amostra estar livre de uma reação adversa para o esquema inicial, ao longo do tempo, considerando os diferentes esquemas terapêuticos. Vale ressaltar que os casos censurados na tabela, significam os casos onde o indivíduo perdeu o seguimento ou ocorreu o término do estudo sem ocorrer o desfecho (Figura 1 e 2).

Um modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar fatores associados a um maior ou menor risco de desenvolvimento de reação adversa.

Todas as análises foram feitas através do software estatístico SPSS 19.0. As variáveis que na análise bruta apresentavam um  $p < 0,2$  foram incluídas no modelo multivariado. Estas variáveis foram introduzidas de acordo com modelo hierarquizado que incluía em um primeiro nível variáveis sociodemográficas, no segundo nível a escolaridade, em um terceiro nível variáveis comportamentais e, em um quarto nível, variáveis representativas de características clínicas, cada nível sendo ajustado para os níveis superiores.

## RESULTADOS

No total o presente estudo incluiu 819 indivíduos acompanhados no SAT/HSP que iniciaram medicamentos ARVs no período entre 2003 e 2010.

Dados não tabulados mostram que a mediana do tempo até a troca do esquema terapêutico foi de 34 semanas (235 dias) com um mínimo de menos de uma semana e um máximo de 323 semanas.

Conforme tabela 1, na amostra predominavam os homens (53,3%), cerca de 70% tinham raça branca. A idade variou entre 19 e 76 anos (média 38 anos) – dados não tabulados. A maior parte dos indivíduos estudados relatava até 4 anos de estudo concluídos. Três quartos da amostra referia as relações heterossexuais como a possível forma de transmissão, enquanto praticamente a metade referia uso de álcool e 13% referia o uso de drogas na vida.

A média dos Linfócitos TCD4+ no início do tratamento foi de 202 cél/ mm<sup>3</sup> (Desvio Padrão [DP] 153,09) e a de CV foi 39.661 cópias/ml ( DP 145.579,25).

De acordo com a tabela 2, praticamente 70% dos indivíduos iniciou o uso de ARVs com Linfócitos TCD4+ abaixo de 250, com esquemas formados por dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa e um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa.

As principais comorbidades encontradas foram a hepatite C, em 180 casos e a tuberculose em 204 casos.

A tabela 3 mostra a razão da troca dos esquemas terapêuticos por diferentes motivos, e indica também quantas trocas de esquemas ocorreram por estes. No total da população estudada, 40% dos pacientes tiveram seus primeiros esquemas terapêuticos modificados por diferentes motivos descritos na tabela. As reações adversas, representadas pelas toxicidades ou intolerâncias aos medicamentos constituíram o mais importante motivo da troca, em especial na troca do primeiro esquema, onde são responsáveis por mais de 50% das modificações (Tabela 3).

Entre os 819 indivíduos que foram incluídos no estudo e que iniciaram a TARV no período, no total 188 indivíduos trocaram o esquema ARV por reações adversas (Tabela 4).

As principais reações adversas relatadas pela população em estudo incluem os sintomas gastrointestinais (23%), as dislipidemias (19,3%), com predomínio das dislipidemias mistas, os sintomas neuropsiquiátricos (15,9%) e a anemia (10,9%). Os sintomas gastrointestinais também representam a principal razão da troca dos medicamentos (23,4%) seguidos da anemia (19,3%) e dos sintomas neuropsiquiátricos (14,4%) (Tabela 4).

A Tabela 5 nos apresenta a análise dos fatores associados à troca dos medicamentos. A análise não ajustada mostrou uma associação da troca do tratamento com um nível de escolaridade intermediário (entre 5 e 8 anos de estudo) e com a combinação da Zidovudina (AZT) e a Lamivudina (3TC) com inibidores da protease reforçados com o Ritonavir (RTV) (Atazanavir – ATZ e Lopinavir – LPV) além de combinações pouco clássicas, ou em desuso, incluídas na categoria “outros”. Estas associações se mantiveram independentemente associadas após o ajuste para os fatores de confusão. A associação encontrada entre a interrupção do tratamento e a CV na análise bruta, não se manteve após o ajuste para os fatores de confusão.

Por fim, a Figura 1 e 2 apresentaram as curvas de Kaplan-Meier estratificada pelo tratamento iniciado por classe de drogas e pelos esquemas terapêuticos mais frequentes. O teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes estratos mostra uma significância (p) de 0,002 entre esquemas terapêuticos e de 0,009 entre classes de medicamentos, corroborando com os achados da regressão de Cox, tanto um quanto outro, apresentaram maior probabilidade de troca de esquemas em menor tempo naqueles que utilizaram classes e esquemas com Inibidores de Protease (IPs) e também naqueles que utilizaram esquemas considerados como “outros”, que como já descrito, estão inclusos os ARVs excluídos do consenso terapêutico ou em desuso atualmente.

## DISCUSSÃO

O presente estudo nos fornece importantes dados na estimativa da proporção de pacientes que necessitam alterar seus esquemas de tratamentos em função do surgimento de reações adversas e sobre a incidência das diferentes reações adversas aos medicamentos ARVs. A base dos dados é constituída pelo que efetivamente ocorre no dia a dia da escolha dos regimes terapêuticos e na evolução dos pacientes na prática clínica de rotina, incluindo os efeitos das reações adversas sobre os esquemas terapêuticos.

Com relação aos regimes terapêuticos, o caráter retrospectivo do estudo inclui tratamentos iniciados em 2003 quando alguns medicamentos, atualmente em desuso, principalmente pela grande associação com reações adversas, ainda eram prescritos, como é o caso da Estavudina (d4T) e da Didanosina (ddI), embora para um número reduzidos de pacientes.

Nos resultados encontrados, chama atenção o fato de que uma importante porcentagem de pacientes iniciou sua TARV com CD4 inferior à 250, quando, já em 2004, as recomendações nacionais ressaltavam as evidências do benefício e recomendavam o início do uso com de ARVs com contagens de Linfócitos TCD4+ abaixo de 350 cels/mm<sup>3</sup> (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2004) indicando, possivelmente, a persistência de diagnósticos tardios da infecção pelo HIV.

As dislipidemias, embora não responsáveis por um grande percentual de trocas, correspondem à segunda reação adversa mais encontrada no presente estudo. Os distúrbios do metabolismo dos lipídeos foram observados muito antes do início do uso dos esquemas ARVs combinados, no curso da infecção pelo HIV, incluindo a hipertrigliceridemia e a redução do colesterol de alta densidade (HDL-colesterol) (CARR, SAMARAS, BURTON *et al.*; 1998). Em nosso estudo, as dislipidemias corresponderam à cerca de 20% das reações adversas relatadas, níveis bem abaixo dos 61% de prevalência de alterações das lipoproteínas encontradas em uma população de 187 portadores do HIV de Colônia, Alemanha, 155 deles em uso de terapia combinada. Esta diferença pode ser parcialmente explicada pela diferença entre os períodos de coleta de dados. O estudo alemão foi submetido à publicação em 2002,

período anterior ao início do presente estudo, o que remete à relação das dislipidemias aos esquemas em combinação com IPs, principalmente naqueles que utilizaram IPs que atualmente se encontram em desuso como o Indinavir (IDV) e o Nelfinavir (NFV) (GRUNFELD, PANG *et al.*; 1992; CHRISTEFF, LORTHOLARY *et al.*; 1995; CARR, SAMARAS, CHISHOLM *et al.*; 1998; DONG, BAUSSERMAN *et al.*; 1999).

Outro aspecto importante a ser levantado é o fato de que mais de 50% das trocas do primeiro esquema terapêutico ocorreram por reações adversas sendo que, cerca de 23% dos pacientes acompanhados após o início do uso de ARVs trocou pelo menos um esquema por toxicidade, na maioria das vezes, o primeiro esquema. A descontinuidade por reações adversas encontrada foi discretamente inferior à encontrada em coorte de base populacional entre pacientes que iniciaram o tratamento na Itália entre 1997 e 1999 que foi de 58% (D'ARMINIO MONFORTE, LEPRI *et al.*; 2000), e superior ao encontrado mais recentemente em outro estudo de coorte, que mostrou que 39% trocaram o esquema devido a reações adversas (PEROVIC MIHANOVIC, HAQUE *et al.*; 2013).

Virtualmente todos os medicamentos ARVs podem causar náuseas, vômitos e diarreia, principalmente no início do tratamento, embora na maioria das vezes, estes efeitos sejam transitórios. Entretanto, em consonância com outros estudos, os sintomas gastrointestinais (SGI), que agregaram as náuseas, vômitos, diarreia e os relatos de gastrite, no presente estudo, foram responsáveis pelo maior número de troca de tratamentos secundário as reações adversas. Um estudo realizado entre usuários de drogas de Roma, Itália, encontrou os SGI em 28% das trocas de tratamento (PROSPERI, FABBIANI *et al.*; 2012), e outro estudo que também agrupou os SGI, demonstrou uma taxa superior de interrupções (44%) devido a esta reação adversa (O'BRIEN, CLARK *et al.*; 2003).

A anemia, por sua vez, vinculada prioritariamente ao AZT, também resultou em troca do tratamento em um número considerável de pacientes, superior ao encontrado num estudo realizado em serviço de referência para HIV e AIDS de Belo Horizonte, no qual a prevalência de relato de anemia foi de 8,9% sem, entretanto informar qual a porcentagem que resultou em troca do esquema terapêutico. Estudos realizados em países com menor disponibilidade de antirretrovirais como Índia (KUMARASAMY,



VENKATESH *et al.*; 2008) e Camarões (NAMME LUMA, DOUALLA *et al.*; 2012) mostram uma incidência menor de anemia (5,4 e 3,8% respectivamente), possivelmente em função do uso predominante do d4T nos esquemas terapêuticos. No presente estudo, a maior ocorrência de anemia pode estar vinculada a considerável porcentagem de diagnósticos tardios nos quais outros fatores relacionados à patogenia da infecção pelo HIV concorrem na gênese das alterações hematológicas (TRIPATHI, MISRA *et al.*; 2005).

A utilização de esquemas baseados em IP's mostrou um risco de troca significativo em nossa população corroborando com um estudo atual que demonstrou maior número de trocas naqueles pacientes que utilizaram IP, principalmente IDV, com ou sem RTV e LPV (PEROVIC MIHANOVIC, HAQUE *et al.*; 2013). Neste mesmo estudo, o ARV d4T foi o que esteve relacionado com maior número de trocas por reações adversas. .

Estudo realizado na Itália também demonstrou que indivíduos que utilizaram esquemas com IP potencializado com RTV, apresentavam riscos de troca de esquemas ARVs devido a reações adversas de quase duas vezes o risco representado por outros esquemas (CICCONI, COZZI-LEPRI *et al.*; 2010).

Sintomas neuropsiquiátricos também demonstraram ser um importante fator de troca, o Efavirenz (EFV) provavelmente foi o grande responsável por esse número de distúrbios, onde se enquadram tonturas, sonolência e insônia. Alguns estudos apresentaram uma frequência superior de sintomas neuropsiquiátricos devido ao EFV (CLIFFORD, EVANS *et al.*; 2005; CLIFFORD, EVANS *et al.*; 2009), mesmo assim obtiveram uma menor frequência de trocas devido a toxicidades em relação a este estudo.

Estudos anteriores mostraram uma associação significativa entre os níveis mais altos de CV e a troca de esquemas terapêuticos por reações adversas (D'ARMINIO MONFORTE, LEPRI *et al.*; 2000; YUAN, L'ITALIEN *et al.*; 2006). Os dados obtidos no presente estudo mostram uma associação na análise bruta que não se manteve na análise ajustada o que pode estar relacionado ao momento de coleta do exame. Enquanto outros estudos analisaram a CV mais próxima da interrupção, que quando detectável está relacionada com falha terapêutica – cofator frequente na interrupção por

toxicidade, na presente análise, a CV considerada foi a mais próxima do início do tratamento, representando mais fortemente a combinação entre o sistema imunológico do indivíduo e a capacidade de replicação viral e, possivelmente, com menor impacto do ponto de vista de desencadeamento de reações adversas.

A associação independente encontrada entre a troca do tratamento e o uso de IPs de geração mais recente, potencializados pelo RTV (LOP/R), encontram alguns paralelos na literatura, embora a forma do tratamento e dos dados se diferenciem bastante. Um estudo longitudinal realizado em clínicas de assistência a portadores do HIV nos Estados Unidos, uma associação independente foi encontrada entre a interrupção do tratamento por reação adversa e o número de comprimidos incluídos no esquema (YUAN, L'ITALIEN *et al.*; 2006), enquanto que num estudo de coorte italiano, regimes contendo inibidores de protease em geral, potencializados com RTV, estiveram também independentemente associados à interrupção do tratamento por reações adversas (CICCONI, COZZI-LEPRI *et al.*; 2010).

Desta forma, pode-se inferir que esquemas com LOP/R em nosso estudo, associam um maior número de comprimidos à um esquema com IP potencializado, esquemas com ATZ/R preenchem o critério de IP potencializado estando pois em consonância com os outros achados referidos na literatura. Os outros esquemas, também independentemente associados à ocorrência de reações adversas incluem medicamentos de gerações anteriores, sabidamente mais tóxicos e compostos muitas vezes, de um grande número de comprimidos, já relacionados significativamente em estudos mais antigos, com ocorrência aumentada de reações adversas (D'ARMINIO MONFORTE, LEPRI *et al.*; 2000).

As curvas de Kaplan-Meier mostram graficamente as probabilidades dos componentes da amostra estarem livres de reações adversas ao longo do tempo, corroborando com os achados da regressão de Cox que, entretanto, por permitir o ajuste aos possíveis fatores de confusão, oportuniza resultados mais precisos e associações independentes. Por fim, dentre as limitações do presente estudo encontra-se, em primeiro lugar, o fato de tratar-se de um estudo de coorte retrospectivo, de revisão de prontuários, onde os dados podem ser perdidos por falta de registro ou por falta de clareza nas anotações. Partindo-se, entretanto, do princípio de ser o Brasil,

atualmente, referência em tratamento do HIV/AIDS e esse estudo ter sido realizado num ambulatório especializado, acredita-se que os dados mais relevantes estejam contemplados. Outra limitação deste estudo seria que apenas os ARVs que fazem parte do primeiro esquema foram analisados quanto a troca por reações adversas, podendo assim subestimar as reações adversas desencadeadas por outras drogas utilizadas subsequentemente. Uma outra possível limitação seria que os ARVs foram analisados isoladamente, ignorando as possíveis reações concomitantes atribuíveis aos medicamentos que são utilizados muitas vezes em decorrência a baixa imunidade e até mesmo no tratamento de outras doenças crônicas, apesar de que, na maioria das vezes, em função do caráter longitudinal do estudo, poder-se estabelecer uma relação temporal entre o início do ARV, o relato da reação adversa e a troca do esquema terapêutico.

## CONCLUSÃO

Diversas reações adversas foram relatadas devido ao uso de ARVs e que podem muitas vezes comprometer o seguimento do tratamento ARV, este estudo demonstrou que esta foi a principal causa de troca de esquemas.

O período inicial do tratamento ARV é fundamental para a evolução do paciente e para o prognóstico de sua doença de base. O cuidado na escolha do melhor regime terapêutico para cada indivíduo, levando em conta sua história pregressa, o quadro clínico e as possíveis comorbidades, bem como o monitoramento adequado do tratamento, incluindo revisões frequentes e cuidados específicos em relação às reações adversas, com acesso facilitado ao sistema de saúde, são estratégias efetivas na garantia da melhor resposta, da antecipação de problemas e, indiretamente, da melhor adesão ao tratamento ARV. O monitoramento continuado a longo prazo, por sua vez, é fundamental no diagnóstico de reações adversas mais tardias, mas igualmente de vital importância para assegurar o efeito continuado dos ARVs, com o menor dano possível ao organismo como um todo.

## REFERÊNCIAS

BONOLO PDE, F. *et al.* Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. **AIDS**, v. 19 Suppl 4, p. S5-13, Oct 2005.

CAMERON, D. W. *et al.* Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. **Lancet**, v. 351, n. 9102, p. 543-9, Feb 21 1998.

CARR, A.; COOPER, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, n. 9239, p. 1423-30, Oct 21 2000.

CARR, A. *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**, v. 12, n. 7, p. F51-8, May 7 1998.

\_\_\_\_\_. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. **Lancet**, v. 351, n. 9119, p. 1881-3, Jun 20 1998.

CHESNEY, M. A. *et al.* Adherence to HIV combination therapy. **Soc Sci Med**, v. 50, n. 11, p. 1599-605, Jun 2000.

CHRISTEFF, N. *et al.* Serum lipid concentration with reference to the clinical and immunological status of HIV infected men. **Ann Med Interne (Paris)**, v. 146, n. 7, p. 490-5, 1995.

CICCONI, P. *et al.* Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. **HIV Med**, v. 11, n. 2, p. 104-13, Feb 2010.

CLIFFORD, D. B. *et al.* Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. **Ann Intern Med**, v. 143, n. 10, p. 714-21, Nov 15 2005.

\_\_\_\_\_. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). **HIV Clin Trials**, v. 10, n. 6, p. 343-55, Nov-Dec 2009.

COLOMBRINI, M. R. C. *et al.* Adesão à terapia antiretroviral para HIV/AIDS **Rev Esc Enferm USP**, v. 40, n. (4), p. 576-81, 2006.

D'ARMINIO MONFORTE, A. *et al.* Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. **AIDS**, v. 14, n. 5, p. 499-507, Mar 31 2000.

DE SOUZA, J.; STORPIRTIS, S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação

entre lamivudina e zidovudina. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 1, jan/mar 2004.

DONG, K. L. *et al.* Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 21, n. 2, p. 107-13, Jun 1 1999.

DURAN, S. *et al.* Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. **HIV Clin Trials**, v. 2, n. 1, p. 38-45, Jan-Feb 2001.

GRUNFELD, C. *et al.* Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 74, n. 5, p. 1045-52, May 1992.

ICKOVICS, J. R.; MEISLER, A. W. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. **J Clin Epidemiol**, v. 50, n. 4, p. 385-91, Apr 1997.

KASTRISSIOS, H. *et al.* Characterizing patterns of drug-taking behavior with a multiple drug regimen in an AIDS clinical trial. **AIDS**, v. 12, n. 17, p. 2295-303, Dec 3 1998.

KUMARASAMY, N. *et al.* Spectrum of adverse events after generic HAART in southern Indian HIV-infected patients. **AIDS Patient Care STDS**, v. 22, n. 4, p. 337-44, Apr 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV  
n. 14 de julho de 2013. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids  
2004.

\_\_\_\_\_. *Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids*. n. 02 de fevereiro de 2012. Brasília 2012.

MOCROFT, A. *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. **Lancet**, v. 352, n. 9142, p. 1725-30, Nov 28 1998.

MOUTON, Y. *et al.* Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. **AIDS**, v. 11, n. 12, p. F101-5, Oct 1997.

NAMME LUMA, H. *et al.* Adverse drug reactions of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV infected patients at the General Hospital, Douala, Cameroon: a cross sectional study. **Pan Afr Med J**, v. 12, p. 87, 2012.

O'BRIEN, M. E. *et al.* Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 34, n. 4, p. 407-14, Dec 1 2003.

PALELLA, F. J., JR. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N Engl J Med**, v. 338, n. 13, p. 853-60, Mar 26 1998.

PEROVIC MIHANOVIC, M. *et al.* Toxicity-related antiretroviral drug treatment modifications in individuals starting therapy: A cohort analysis of time patterns, sex, and other risk factors. **Med Sci Monit**, v. 19, p. 483-92, 2013.

PROSPERI, M. C. *et al.* Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. **BMC Infect Dis**, v. 12, p. 296, 2012.

TRIPATHI, A. K. *et al.* Bone marrow abnormalities in HIV disease. **J Assoc Physicians India**, v. 53, p. 705-10, Aug 2005.

VANHOVE, G. F. *et al.* Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. **JAMA**, v. 276, n. 24, p. 1955-6, Dec 25 1996.

YUAN, Y. *et al.* Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. **HIV Med**, v. 7, n. 3, p. 156-62, Apr 2006.

**Tabela 1 - Características sociodemográficas, categorias de exposição e características comportamentais da população em estudo**

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	435	53,1
Feminino	384	46,9
<b>Raça</b>		
Branca	581	70,9
Não Branca	238	29,1
<b>Idade (em anos)</b>		
18 a 29	159	19,4
30 a 39 anos	333	40,7
40 a 49 anos	226	27,6
50 ou mais	101	12,3
<b>Escolaridade (em anos completos de escola)</b>		
0 a 4 anos	389	48,6
5 a 8 anos	108	13,5
9 a 11 anos	223	27,9
12 ou mais	80	10
<b>População específica</b>		
Homo/trav/trans	71	1,4
Profissional do sexo	9	0,2
Usuário de Drogas	148	3
Presídios/Institucionalizados	27	0,6
Outros	35	0,7
<b>Categoria de Transmissão</b>		
Heterossexual	599	74,9
Homo/ Bissexual masculino	109	13,6
Usuário de Drogas Injetáveis	81	10,1
Outros	11	1,4
<b>Características comportamentais</b>		
<b>Uso de Álcool</b>		
Sim	230	50,1
Não	229	49,9
<b>Uso de drogas</b>		
Sim	70	13,7
Não	441	86,3

População Específica/Outros – Hospital psiquiátrico/Manicômio; Morador de rua e outros.

Categoria de Transmissão – Transmissão vertical; Homo/Bi feminino; Hemoderivados ou transfusão por hemofilia; Transfusão sanguínea; Acidente com material biológico e outros.



**Tabela 2 - Características clínicas, comorbidades e tratamento inicial da população em estudo**

	n	%
<b>CD4 Início (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<99	147	17,9
100-249	420	51,3
250-349	218	26,6
350-499	24	2,9
≥500	10	1,2
<b>Carga Viral (cópias / mL)</b>		
< 999	50	6,5
1.000 - 9.999	112	14,6
10.000 - 99.999	356	7,3
> 100.000	247	32,3
<b>Esquemas iniciais</b>		
AZT+3TC+EFV	465	56,8
AZT+3TC+LOP/R	160	19,5
AZT+3TC+ATZ/R	58	7,1
AZT+3TC+ATZ	37	4,5
Outros	99	12,1
<b>Esquemas iniciais por classes</b>		
2INTR+1INNTR	524	64
2INTR+1IP/R	240	29,3
2INTR+1IP	53	6,5
Outros	2	0,2
<b>Comorbidades</b>		
HCV	180	22
HBV	27	3,3
Tuberculose	204	24,9

HCV – Hepatite C; HBV – Hepatite B; AZT – Zidovudina; 3TC – Lamivudina; EFV – Efavirenz; LOP/R – Lopinavir/ Ritonavir; ATZ/R – Atazanavir/ Ritonavir; INTR – Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; INNTR – Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; IP – Inibidor da Protease; IP/R – Inibidor da Protease reforçado com Ritonavir; Outros – demais ARVs menos utilizados ou em desuso.

**Tabela 3 - Razão da troca dos esquemas terapêuticos**

Razão da troca de esquemas	1º esquema	2º esquema	3º esquema	4º esquema	5º esquema	6º esquema	7º esquema
Falha terapêutica	10 (3,0)	1 (9,0)	2 (5,4)				
Toxicidade/intolerância	172 (52,4)	46 (41,4)	20 (54,1)	2 (15,4)	2 (66,7)	1 (50,0)	1 (100)
Não adesão	42 (12,8)	11 (2,0)	4 (10,0)	2 (15,4)			
Gestação	10 (3,0)	2 (1,8)	1 (2,7)				
Outros	89 (27,1)	43 (38,7)	10 (27,0)	7 (53,8)	1 (33,3)	1 (50,0)	
Ignorado	5 (1,5)	8 (7,2)		2 (15,4)			
Total	328 (100)	111 (2,3)	37 (100)	13 (100)	3 (100)	2 (100)	1 (100)

Número de trocas por esquema ARV e as principais razões que levaram a troca.

Outros - Interações; Comodidade posológica; Ensaio Clínico; Geno/Fenotipagem; Potencialização do esquema; Mudança de consenso.

**Tabela 4 - Prevalência das principais toxicidades na população , entre os que trocaram esquemas e entre os que trocaram por reações adversas**

	Na população N (%)	Entre trocas por toxicidade N (%)
Toxicidade		
Anemia	107 (10,9)	71 (19,3)
Dislipidemia	190 (19,3)	43 (11,7)
Hipercolesterolemia	77 (7,8)	11 (3,0)
Hipertrigliceridemia	31 (3,2)	9 (2,4)
Hiperlipidemia mista	82 (8,4)	23 (6,3)
Exantema	37 (3,8)	27 (7,3)
Hepatotoxicidade	48 (4,9)	15 (4,1)
Lipodistrofia	21 (2,1)	19 (5,2)
Icterícia	19 (1,9)	11 (3,0)
Sintomas GI	214 (21,8)	86 (23,4)
Sintomas neuropsiquiátricos	156 (15,9)	53 (14,4)
Total de pacientes	819	188

GI – Gastrointestinal

**Tabela 5 – Análise bruta e ajustada, associação entre a troca de antirretrovirais por reações adversas e fatores associados**

	Análise Bruta		Análise Ajustada	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
<b>Sexo</b>				
Masculino	1.0			
Feminino	1,01 (0,75- 1,34)	0,97		
<b>Raça</b>				
Branca	1.0		1.0	
Não Branca	1,27 (0,93- 1,75)	0,13	1,25 (0,91- 1,71)	0,17
<b>Idade (em anos)</b>				
18 a 29	1.0			
30 a 39	0,73 (0,43-1,30)	0,23		
40 a 49	0,89 (0,61-1,54)	0,89		
50 ou mais	0,64 (0,54-1,46)	0,65		
<b>Escolaridade (anos completos de escola)</b>				
0 a 4 anos	1,16 (1,16- 1,88)	0,57	1,11 (0,66- 1,88)	0,69
5 a 8 anos	1,61 (1,14- 2,27)	0,06	1,57 (1,11- 2,22)	0,011
9 a 11 anos	1,11 (0,74- 1,68)	0,61	1,14 (0,75- 1,73)	0,53
12 ou mais	1.0		1.0	
<b>Categoria de Transmissão</b>				
Heterossexual	1.0		1.0	
Homo/ Bissexual masculino	0,49 (0,16- 1,56)	0,23	0,58 (0,18- 1,80)	0,37
Usuário de Drogas Injetáveis	0,58 (0,17- 1,95)	0,37	0,79 (0,20- 3,03)	0,73
Outros	0,45 (0,13- 1,50)	0,19	0,60 (0,16- 2,21)	0,44
<b>Uso de Álcool</b>				
Sim	1,30 (0,89- 1,89)	0,17	1,54 (0,86- 2,76)	0,14
Não	1.0		1.0	
<b>Uso de Drogas</b>				
Sim	1,36 (0,80- 2,31)	0,26		
Não	1.0			
<b>CD4 Início (células/mm<sup>3</sup>)</b>				
≥350	1.0		1.0	
250-349	1,91 (0,91- 3,97)	0,08	1,38 ( 0,53- 3,54)	0,51
100-249	1,44 (0,93- 2,24)	0,1	1,21 ( 0,61- 2,42)	0,58
<100	0,98 (0,67- 1,43)	0,91	0,85 ( 0,47- 1,54)	0,6
<b>Carga Viral (cópias / mL)</b>				
< 999	1.0		1.0	
1.000 - 9.999	1,98 (1,17- 3,34)	0,01	1,25 ( 0,59- 2,63)	0,56
10.000 - 99.999	1,25 (0,78- 2,05)	0,37	1,09 ( 0,53- 2,24)	0,82
> 100.000	1,14 (0,81- 1,62)	0,44	0,98 ( 0,59- 1,65)	0,95
<b>Esquemas iniciais</b>				
AZT+3TC+EFV	1,02 (0,48- 2,17)	0,95	1,10 (0,34- 3,53)	0,87
AZT+3TC+LOP/R	1,53 (1,00- 2,34)	0,08	1,95 (1,02- 3,74)	0,04
AZT+3TC+ATZ/R	2,55 (1,58- 4,1)	<0,001	3,32 (1,63- 6,76)	<0,001
Outros	1,97 (1,04- 3,74)	0,1	3,24 (1,36- 7,77)	0,01

AZT+3TC+ATZ

1.0

1.0

---

AZT – Zidovudina; 3TC – Lamivudina; EFV – Efavirenz; LOP/R – Lopinavir/ Ritonavir; ATZ- Atazanavir; ATZ/R – Atazanavir/ Ritonavir; Outros – demais ARVs menos utilizados ou em desuso.

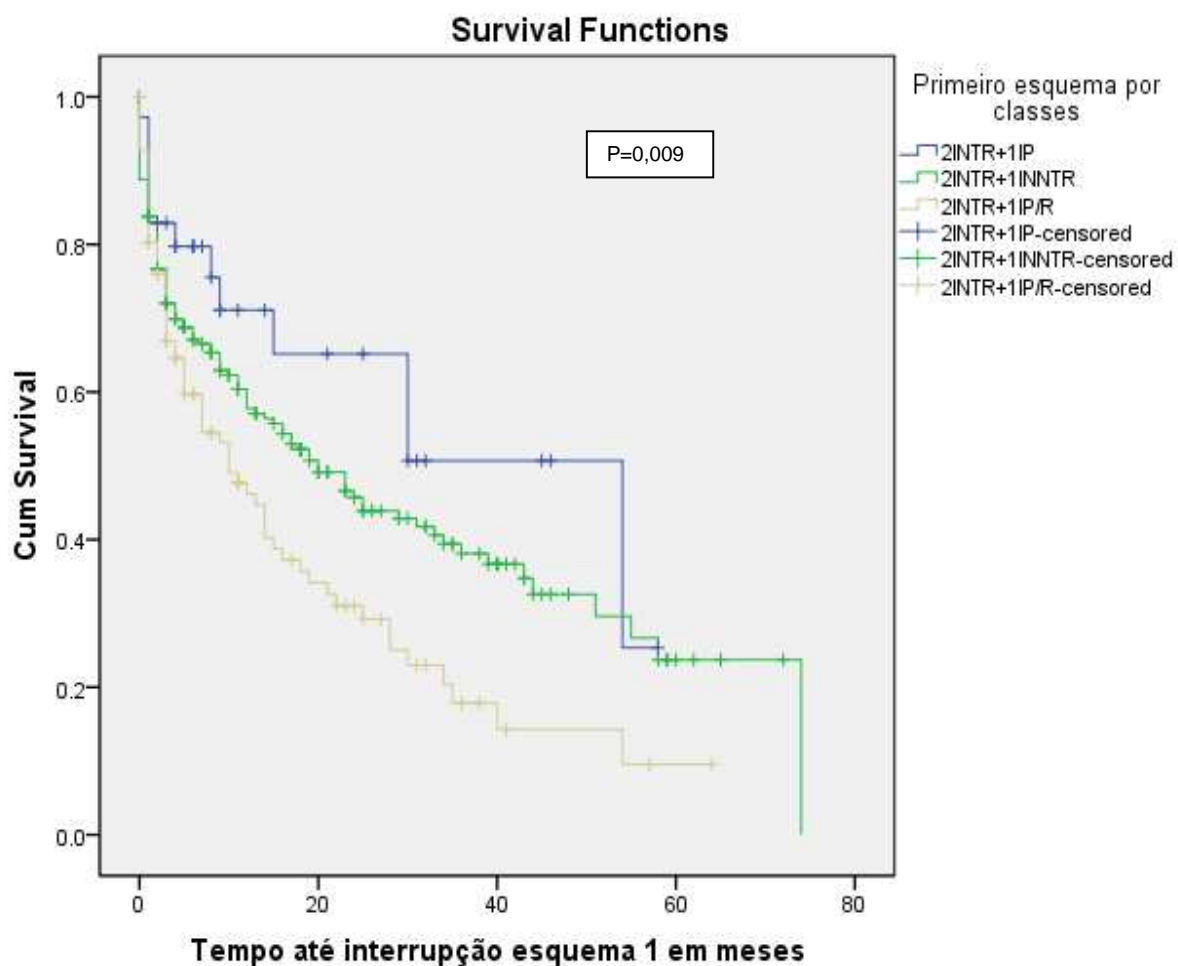
Sexo, raça e idade ajustados entre si

Escolaridade ajustada para sexo, raça e idade

Uso de álcool ajustado para sexo, raça e escolaridade

CD4, Carga Viral e esquemas ajustados entre si e para todos os outros fatores incluídos no modelo ajustado.

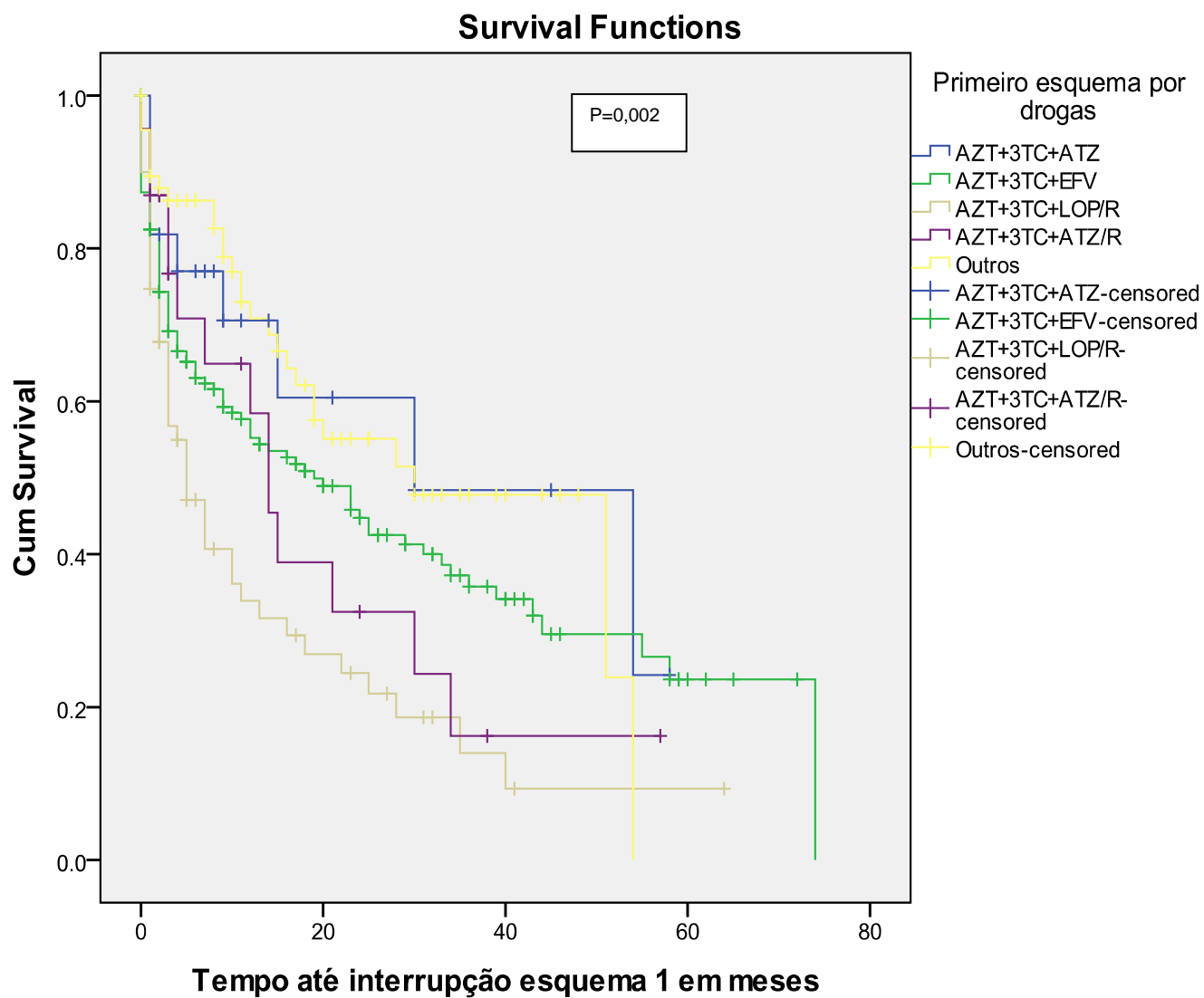
Figura 1 – Estimativa de Kaplan-Meier da probabilidade de estar livre de reação adversa após o início do primeiro esquema de antirretrovirais de acordo com as classes de antirretrovirais iniciados.



INTR – Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; INNTR – Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; IP – Inibidor da Protease; IP/R – Inibidor da Protease reforçado com Ritonavir; Outros – demais classes de ARVs menos utilizadas ou em desuso.

Censored - casos de perda de seguimento ou término do estudo sem ocorrer o desfecho.

Figura 2 – Estimativa de Kaplan-Meier da probabilidade de estar livre de reação adversa de acordo com os esquemas iniciais.



AZT – Zidovudina; 3TC – Lamivudina; EFV – Efavirenz; LOP/R- Lopinavir/ Ritonavir; ATZ – Atazanavir; ATZ/R – Atazanavir/ Ritonavir; Outros – demais ARVs menos utilizados ou em desuso.  
Censored - casos de perda de seguimento ou término do estudo sem ocorrer o desfecho.