



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Núcleo de Formação Científica

Monografia

Estudo dos efeitos adversos decorrentes do uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS, em Salvador (Brasil)

Ornela Camille Vendruscolo

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

V453

Vendruscolo, Ornela Camille

Estudo dos efeitos adversos decorrentes do uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS, em Salvador (Brasil) / Ornela Camille Vendruscolo. Salvador: OC, Vendruscolo, 2014.

VIII; 57 fls. : il. [fig.].

Inclui anexos.

Professor orientador: Prof. Dr. Carlos Brites

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. HIV/AIDS. 2. Terapia antirretroviral (TARV). 3. Toxicidade. I. Brites, Carlos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU – 616.98



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Estudo dos efeitos adversos decorrentes do uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS, em Salvador (Brasil)

Ornela Camille Vendruscolo

Professor orientador: **Carlos Brites**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *Estudo dos efeitos adversos decorrentes do uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS, em Salvador (Brasil)*, de **Ornela Camille Vendruscolo**.

Professor orientador: **Carlos Brites**

COMISSÃO REVISORA:

- **Carlos Brites** (Presidente), Professor Associado do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Martins Netto**, Professor do Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luciana Rodrigues Silva**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Diva da Silva Tavares**, Doutoranda do Curso de Doutorado Programa de Pós Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV).

Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

EQUIPE

- Ornela Camille Vendruscolo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua Claudio Manoel da Costa, 304 Apto. 201 bairro Canela – 40110-180 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: ornelacamille@hotmail.com;
- Carlos Brites, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Eduardo Netto, Hospital Universitário Professor Edgard Santos /UFBA; e
- Estela Luz, enfermeira do Laboratório de Pesquisa em Infectologia do Hospital das Clínicas de Salvador- Bahia.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos Professores Carlos Brites e Eduardo Martins Netto pela oportunidade de participar deste projeto, assim como pelas orientações e conhecimentos compartilhados. Agradeço a Estela Luz e Ivana Luz, enfermeiras do Laboratório de Pesquisa em Infectologia do HUPES, pela paciência e boa vontade em ajudar com as questões burocráticas da elaboração da pesquisa. Agradeço à minha família, Lisiane, Carlos e Marcello Vendruscolo, por terem me oferecido condições e apoio para seguir pelo melhor caminho. Por fim, agradeço a Luis Gabriel Gesteira, por ter me orientado quanto a questões de formatação do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS	10
ÍNDICE DE GRÁFICO E TABELAS	10
1. RESUMO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. Geral	12
2.2. Específicos.....	12
3. INTRODUÇÃO	13
4. REVISÃO DA LITERATURA	15
4.1. HIV e AIDS.....	15
4.2. A Terapia Antirretroviral (TARV).....	16
4.3. Drogas antirretrovirais e suas toxicidades.....	18
4.4. Toxicidades	22
5. METODOLOGIA	27
6. RESULTADOS	32
6.1. Características sociodemográficas e comportamentais	32
6.2. Perfil de toxicidade.....	33
6.3. Má adesão ao tratamento e substituição de esquema	40
7. DISCUSSÃO	43
8. CONCLUSÕES	48
9. ABSTRACT	49
10. REFERÊNCIAS	50
11. ANEXOS	53

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1. Efeitos adversos mais frequentes associados às drogas NRTI.....	18
QUADRO 2. Efeitos adversos mais frequentemente associados às drogas NNRTI.....	19
QUADRO 3. Efeitos adversos associados ao uso de IP.....	20
QUADRO 4. Mecanismos de hepatotoxicidade pelas classes de ARV	24

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1. Frequência das toxicidades referidas por faixa etária	36
TABELA 1. Características sociodemográficas da amostra estudada	32
TABELA 2. Frequência de toxicidades gastrointestinais	33
TABELA 3. Frequência de toxicidades endocrino-metabólicas	34
TABELA 4. Frequência das toxicidades neuropsiquiátricas.....	34
TABELA 5. Frequência dos eventos adversos por sexo	36
TABELA 6. Frequência de eventos adversos associados aos ARVs utilizados	38
TABELA 7. Associação entre classes de medicamentos mais comuns e efeitos adversos.....	39
TABELA 8. Associação do surgimento de toxicidade com combinações de ARVs mais comuns no 1º esquema e com os esquemas que não foram substituídos	40
TABELA 9. Frequência de má adesão ao tratamento conforme o sexo	41
TABELA 10. Frequência de má adesão ao tratamento por faixa etária.....	41
TABELA 11. Associação entre troca/suspensão de esquema ARV com presença de toxicidade.....	42

1. RESUMO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença do sistema imunológico humano causada pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1), atualmente considerada uma pandemia. Com o desenvolvimento e evolução de terapias antirretrovirais (ARV) para o seu tratamento, a morbi-mortalidade da infecção pelo HIV sofreu importante redução. Em contrapartida aos benefícios, a emergência de eventos adversos decorrentes do uso dos ARV influenciou negativamente na qualidade de vida, fazendo com que o tratamento da infecção pelo HIV-1 passasse a ser associado à piora ou surgimento de comorbidades. Considerando o importante impacto dessas toxicidades, o presente estudo objetiva estimar a frequência de eventos adversos decorrentes do uso de ARV e o seu impacto para população definida. Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com revisão de prontuários e exames laboratoriais de 100 pacientes com HIV/AIDS acompanhados no Hospital das Clínicas de Salvador que iniciaram o tratamento entre 2003 e 2009. A população possui predominância de sexo masculino (75%), cor de pele parda ou preta (66%) e heterossexuais (68%). A ocorrência de toxicidades foi elevada, sendo detectada em 75% da amostra e constituindo o principal motivo para substituição do esquema ARV. A troca de esquema ocorreu em 53% dos casos e os eventos adversos mais associados e significativos foram os neuropsiquiátricos (34%) e os gastrointestinais (26%). Em conclusão, os resultados deste estudo associados aos dados da literatura internacional trazem considerações sobre o atual perfil de toxicidade dos ARV na população de Salvador e sobre a importância de antecipar a probabilidade de ocorrência desses eventos adversos, de forma a melhorar o padrão de prescrição baseado nas características dos pacientes e otimizar os gastos de saúde pública.

Palavras-chave: 1. HIV/AIDS 2. Terapia antirretroviral (TARV) 3. Toxicidade

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Estimar a frequência de eventos adversos decorrentes do uso de ARV na população de estudo.

2.2. ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a população estudada quanto aos aspectos socio-demográficos.
2. Descrever a ocorrência dos eventos adversos que motivaram, ou não, a troca de medicamentos/esquemas terapêuticos, estimando sua frequência e correlacionando com medicamentos ou esquemas específicos.

3. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que reduz progressivamente a eficácia do sistema imunológico e eleva a susceptibilidade para infecções oportunistas e tumores ^{1,15}.

Cerca de 65 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o registro do primeiro caso e a AIDS hoje é considerada uma pandemia. No Brasil, aproximadamente 506 mil casos foram notificados até 2008 ^{27,28}. No princípio, a reação mundial foi lenta, mas a partir de 2001, líderes mundiais assumiram compromissos na luta contra a AIDS, como a promoção ao acesso universal à prevenção, atenção e ao tratamento. No Brasil, entre outras ações, a política compreende a promoção do diagnóstico, a organização de uma rede hierarquizada de serviços assistenciais e laboratoriais, o acesso às terapias existentes, incluindo a oferta de medicamentos antirretrovirais (ARV) e para infecções oportunistas, o apoio social e a defesa dos direitos.

Com o desenvolvimento de novas terapias ARV e sua evolução na última década, a mortalidade e morbidade da infecção pelo HIV sofreram uma importante redução. Em contrapartida a esses benefícios, no entanto, a emergência de eventos adversos decorrentes do uso dos ARV influenciou negativamente na qualidade de vida, fazendo com que o tratamento da infecção pelo HIV-1 passasse a ser associado à piora ou ao surgimento de comorbidades ²⁶.

O tratamento com ARV pode acarretar o aparecimento de condições associadas ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, tais como dislipidemia, diabetes, lipodistrofia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina e intolerância à glicose. Além dessas, pode-se verificar o aparecimento de nefropatias (doença renal aguda ou crônica), fenômenos tromboembólicos, toxicidade hematológica (anemia, plaquetopenia, neutropenia), toxicidade gastrointestinal (vômitos, náuseas, diarreia/obstipação), hepatotoxicidade, hipersensibilidade cutânea, efeitos neuropsiquiátricos (tontura, cefaleia, insônia, pesadelos, depressão, sonhos vívidos, agitação, despersonalização, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, alucinações e

idéia suicida), neuropatia periférica (hipoestésias, parestésias, disestésias e dor neuropática), alteração no metabolismo ósseo, síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente, toxicidade mitocondrial (miopatia, neuropatia periférica, lipoatrofia e esteatose hepática e acidose láctica), entre outras.

Portanto, a terapia antirretroviral pode contribuir para a ocorrência de inúmeros agravos a saúde, trazendo consequências tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde, pois interfere na adesão aos tratamentos, altera os padrões de prescrição e provoca aumento nos custos com assistência especializada e hospitalizações ¹¹.

A ocorrência dos eventos adversos após o uso da TARV pode ser minimizada pela prescrição de terapias com menor grau de toxicidade e maior adequação ao perfil clínico e epidemiológico dos pacientes HIV positivos. Para tanto é necessário que a tomada de decisão dos profissionais de saúde seja realizada com base em informações e evidências consistentes. Dessa forma, torna-se imprescindível a realização de estudos sobre esse tema dentro do contexto brasileiro, já que, devido às particularidades de cada população, os resultados dos estudos internacionais podem não possuir relações significativas com a realidade nacional.

O Brasil, por ter implantado uma política abrangente de acesso aos ARV, oferece um contexto privilegiado para a realização de estudos sobre o seu uso, incluindo a possibilidade de análises sobre o impacto dos medicamentos na sobrevida, na incidência e perfil das infecções oportunistas e na ocorrência de eventos relacionados à toxicidade. Além disso, os estudos também são facilitados pela presença de uma rede de serviços ambulatoriais de AIDS organizada desde os anos 80, que associa atividades de assistência e pesquisa.

A realização do estudo para a avaliação da toxicidade de medicamentos ARV no Complexo HUPES permitiu um maior conhecimento do perfil dessa toxicidade na cidade de Salvador, visto que este Hospital é um centro de referência, e forneceu embasamento teórico para que os profissionais de saúde saibam atuar frente a essa situação, não apenas para remediar a toxicidade, mas também e principalmente, para antevê-la.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. HIV e AIDS

O HIV é um retrovírus com estrutura básica constituída de material genético RNA, capsídeo proteico e envoltório lipoproteico importante para a ligação com a célula hospedeira. Apresenta tropismo por linfócitos T, macrófagos e células dendríticas (Langerhans), os quais possuem em comum o receptor de membrana CD4. O vírus se liga a essas células através desses receptores e transfere o seu material genético e enzimas específicas. No entanto, isso só é possível se estiverem presentes também os co-receptores CCR5 e CXCR4. Após a transferência, o RNA viral sofre ação da transcriptase reversa, enzima viral que transcreve um DNA dupla hélice a partir do RNA de fita única. Este DNA viral se integra ao DNA nuclear e passa, então, a produzir suas próprias proteínas e novas cópias virais, as quais são exocitadas e geralmente ocasionam a morte da célula hospedeira.

Após a infecção, ocorre um período de intensa replicação viral com elevação da viremia e queda do número de linfócitos TCD4+. Em geral, os vírus entram em contato com as células de Langerhans na mucosa, são levados para linfonodos, baço, placa de Peyer (território de CD4+) e depois caem na corrente sanguínea. Nesse momento, muitos pacientes apresentam sinais e sintomas de uma síndrome viral aguda (influenza ou mononucleose). É a Síndrome da Primoinfecção do HIV, caracterizada por febre (96%), adenopatia cervical, axilar e occipital (74%), faringite eritematosa (76%), rash cutâneo-mucoso maculo-papular (70%), mialgia e artralgia (54%), diarreia e cefaleia (32%), náuseas e vômitos (27%) e hepatoesplenomegalia (14%)¹.

Após 3 a 12 semanas do início da infecção, a maioria dos pacientes soroconverte, ou seja, produz IgG anti-HIV, a qual dura para toda a vida. Isso contém parcialmente a replicação viral, fazendo a viremia cair e a contagem de linfócitos TCD4 aumentar. Essa fase se chama Latência Clínica ou Fase Assintomática, na qual ocorre transmissão da doença mesmo na ausência de sintomas. Essa fase dura em média 10 anos¹.

A evolução da doença deve ser sempre acompanhada e monitorada, sendo a contagem de células TCD4+ um marcador prognóstico muito importante ^{1,15}. Quando o seu nível cai abaixo de 350 células/mm³, inicia-se a fase de imunodepressão que caracteriza a AIDS, começando a surgir as neoplasias e infecções oportunistas.

O diagnóstico da infecção é feito pela sorologia (teste anti-HIV), o qual detecta a presença de anticorpos anti-HIV contra os principais antígenos virais. Esse exame resulta negativo nas primeiras semanas subsequentes à infecção, período chamado de janela imunológica, quando se deve fazer a pesquisa direta do vírus e seus antígenos.

4.2. A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV)

A TARV revolucionou o curso da infecção pelo HIV, fazendo com que a doença que levava à morte precoce passasse a ser considerada uma doença crônica controlável. O seu objetivo é suprimir a carga viral do HIV, restaurar a função imune, prevenir a transmissão do vírus e a resistência, além de melhorar a qualidade e a expectativa de vida ^{1,3,15,24}. O esquema ideal deve atingir seus objetivos com o mínimo de efeitos adversos e o máximo de aderência ao tratamento ^{1,8,21}. Com isso, a definição do melhor momento para início da TARV é uma das decisões mais importantes do acompanhamento clínico ¹. Experts recomendam que se inicie quando: contagem de células TCD4 ≤ 500 cel/ μ L, gravidez, coinfeção com hepatite B ou C ou tuberculose, idade > 60 anos, nefropatia associada ao HIV, infecção primária aguda e presença de infecções oportunistas ^{1,3}.

Inicialmente, foram feitas tentativas de uso de apenas uma droga como terapia, porém essas resultaram em rápida emergência de resistência viral. Com isso, atualmente, os esquemas típicos de ARV incluem dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTI) e um inibidor da protease (IP) ou um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (NNRTI) ^{1,3,18}. Apesar de os esquemas que utilizam IP estarem relacionados a uma maior barreira genética à resistência, geralmente são preferidos os esquemas com NNRTI para iniciar a TARV devido ao seu melhor perfil de toxicidade, e comodidade posológica ^{1,18}. Além das classes de drogas

citadas, existem também as medicações de terceira linha, como os inibidores de entrada e inibidores da integrase, os quais emergiram como novas alternativas de terapia ³ para pacientes em falha virológica que apresentem resistência a, pelo menos, um antirretroviral de cada uma das três classes, detectada em genotipagem realizada há menos de 12 meses ¹.

Diante da atual variedade de opções terapêuticas, torna-se essencial considerar alguns aspectos em relação à escolha do ARV, como sua eficácia e toxicidade a curto e longo prazo, presença de comorbidades, potencial de adesão, uso de outras medicações, interação com alimentação, custo dos medicamentos e adequação à rotina do paciente ¹. Com o desenvolvimento das diversas drogas e esquemas ARV, os pacientes recebiam prescrição de grande quantidade de pílulas para utilizar diariamente e em diversos horários, o que resultava, muitas vezes, em abandono do tratamento. Para melhorar esse desfecho, recomenda-se a simplificação da terapia, tornada possível com as novas drogas e classes de antirretrovirais, que permitiram a redução da carga de pílulas, uso de drogas combinadas/coformuladas, melhoria da qualidade de vida e da aderência ao tratamento, além de minimizar a ocorrência de toxicidades e de falência virológica ^{2,3,16}.

Com as recomendações recentes para antecipação do início da TARV, cresce o número de pacientes que utilizam a terapia por períodos maiores de tempo, o que resulta, naturalmente, em maior chance de toxicidade observada ^{3,18}. A maior parte desses efeitos adversos provém de doses terapêuticas ou interações droga-droga, pois a overdose com ARVs, intencional ou não, é rara ³. Dessa forma, pode-se concluir que a ocorrência de toxicidade é mais frequente após uso crônico dos medicamentos ARV, sendo necessária a realização de estudos a longo prazo para avaliar os efeitos adversos específicos de cada droga e desenvolver medidas para evitá-los. O uso concomitante de várias drogas no esquema HAART dificulta essa avaliação, no entanto, existem muitas pesquisas nessa área e muitos dados já são consolidados.

4.3. DROGAS ANTIRRETROVIRAIS E SUAS TOXICIDADES

4.3.1. INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA

São drogas que inibem a transcrição do RNA viral em DNA proviral.

a) ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (NRTI): São associados com toxicidade mitocondrial, a qual é característica desta classe. Além deste efeito adverso geral, existem toxicidades específicas para cada droga, conforme o QUADRO 1³:

QUADRO 1 – efeitos adversos mais frequentes associados às drogas NRTI.

NRTI	Toxicidade mitocondrial	Outras toxicidades
Abacavir (ABC)	+	Reação de hipersensibilidade
Didanosina (ddI)	++++	Neuropatia periférica (20%), pancreatite (1-7%)
Emtricitabina (FTC)	+	Cefaleia, rash, desconforto GI*
Lamivudina (3TC)	+	Sintomas constitucionais**
Estavudina (d4T)	++++	Lipoatrofia, pancreatite, neuropatia periférica (12%)
Tenofovir (TDF)	+	Desconforto GI*, tontura, insuficiência renal
Zidovudina (AZT)	++	Mielosupressão, lipodistrofia

* Desconforto Gastrointestinal = náuseas, vômitos e dor abdominal.

** Cefaleia, náuseas, mal-estar e fadiga, sinais e sintomas nasais e tosse

Todas as drogas estão associadas, em algum grau, ao aparecimento de efeitos adversos. O uso do Abacavir está associado com alta probabilidade de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade se o gene alelo HLA-B*5701 estiver presente e por isso recomenda-se o screening genético^{3,11}. Essa reação é aguda e ocorre em 2,3 a 9% dos pacientes sem o screening genético⁴, e quando ocorre, deve-se suspender imediatamente o uso do Abacavir^{3,11}. Caracteriza-se por febre, rash, sintomas gastrointestinais, fadiga, dores e/ou sintomas respiratórios. Em casos graves, pode-se desenvolver anafilaxia e falência renal ou hepática; A Emtricitabina é usada em formulação de drogas combinadas, como o Truvada (com o Tenofovir) e é incomum o

aparecimento de toxicidades pelo seu uso. A Didanosina e a Estavudina, em contrapartida, estão fortemente relacionadas com toxicidade mitocondrial e por isso são pouco utilizadas^{3,11,13,14}. Com a Zidovudina, os pacientes podem apresentar anorexia, fadiga, mialgia e insônia inicialmente, porém, esses sintomas geralmente se resolvem com o uso continuado.

O Tenofovir é um análogo de nucleotídeo, porém é tradicionalmente classificado neste grupo de medicamentos. É utilizado em monoterapia para pacientes infectados com HBV ou em combinação com outros ARV para tratamento do HIV-1. Seu uso está associado à lesão renal e ao aumento da concentração de PTH, contribuindo para a diminuição da densidade mineral óssea¹². Com isso, deve ser evitado em pacientes com lesão renal previa, em uso de outras drogas nefrotóxicas^{1,7} ou com fatores de risco para desmineralização óssea^{1,12}.

b) NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (NNRTI): Ligam-se a uma zona adjacente à região ativa da transcriptase reversa e causam uma alteração conformacional, o que dificulta a adição de nucleotídeos à cadeia de DNA crescente. Em geral, causam menos efeitos adversos que os NRTI, porém também estão associados a toxicidades comuns ao grupo, como o rash cutâneo, e a toxicidades específicas de cada droga^{3,18}, conforme o QUADRO 2.

QUADRO 2 - efeitos adversos mais frequentemente associados às drogas NNRTI

NNRTI	Rash	Outras toxicidades
Nevirapina (NVP)	16 – 50%	Hepatotoxicidade*
Efavirenz (EFV)	27%	Manifestações nervosas centrais (53%)**, efeitos GI (14%***)
Etravirine (ETR)	17%	Dislipidemia, hepatite
Delavirdina (DLV)	18 – 36%	Neutropenia (raro)

* Elevação de aminotransferases (14%) e hepatite franca (1%)⁹

**Humor alterado, alucinações, dificuldade de concentração e insônia.

*** Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia

O rash cutâneo é um efeito adverso comum ao grupo NNRTI e na maioria dos casos se resolve em pouco tempo ³. A Nevirapina se associa a rash não pruriginoso dose-dependente ⁹ e é interrompida em 5-7% dos casos ¹¹. O rash relacionado com o uso de Efavirenz é caracterizado por bolhas ou descamação purulenta. Esse medicamento apresenta importante interação farmacológica quando administrado com outros IPs, devendo ser tomadas medidas para que a concentração dessas drogas não fique abaixo do necessário ¹⁸.

4.3.2. INIBIDORES DA PROTEASE (IP)

Atuam através da ligação ao sitio ativo da enzima HIV protease e inibem a clivagem do vírion HIV, etapa necessária para a replicação e liberação do vírus pelas células infectadas. Em geral, são bem tolerados e as toxicidades aparecem após longo tempo de uso (QUADRO 3) ³.

O Ritonavir, devido à intolerância GI precoce, é raramente utilizado em doses terapêuticas. Em geral, é usado em baixas doses, coadministrado com outras drogas como um “booster” para diminuir o metabolismo da droga pelo citocromo P450, e assim aumentar a concentração dessas drogas e diminuir a carga de pílulas. O RTV pode ser usado com todos os IPs disponíveis ³.

QUADRO 3 – efeitos adversos associados ao uso de IP.

IP	Efeitos GI*	Dislipidemia	Outras toxicidades
Lopinavir (ABT)	+	+	Risco para IAM, hiperglicemia, disfunção renal
Darunavir (DRV)	+		Rash
Ritonavir (RTV)	+	++	Risco para IAM, resistência insulínica
Tipranavir (TPV)	+	+	Rash, hepatotoxicidade (> 10%), cefaleia, hemorragia intracraniana (rara)
Atazanavir (ATV)	+		Hiperbilirrubinemia indreta (4%), disfunção renal
Fosamprenavir (FPV)	+		Rash (8%), risco para IAM

* náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia

Algumas dessas drogas são pouco utilizadas na atualidade, por diversos motivos. O uso de Indinavir, por exemplo, se associa a elevada frequência de nefrolitíase, a qual ocorre devido à não

solubilização em água e formação de cristais no sistema coletor renal. O Nelfinavir, apesar de não estar associado com intolerância a glicose ou efeitos lipídicos, não é mais utilizado, após comprovação de contaminação com material carcinogênico.

4.3.3. INIBIDORES DE ENTRADA

São novas drogas criadas com o objetivo de reduzir resistência e melhorar a sobrevivência dos pacientes, as quais interferem na fase de ligação e fusão do virion HIV com a célula humana. O Enfuvirtide (T-20) foi o primeiro desta classe a ser aprovado. Deve ser administrado por via parenteral e é adicionado ao tratamento de pacientes que possuem replicação viral mesmo com o tratamento padrão. Efeitos adversos comuns são reações no local da administração, como eritema, prurido, dor e endurecimento, e eventos mais raros são hipersensibilidade sistêmica, glomerulonefrite, trombocitopenia, hiperglicemia, pneumonia e pancreatite ³. O Maraviroc (MVC) é antagonista do correceptor CCR5, inibindo sua ligação com o gp120 da membrana viral. Um teste de tropismo deve ser feito antes de iniciar o uso, pois o Maraviroc age apenas em indivíduos infectados com o HIV que usa exclusivamente o CCR5 como receptor. Efeitos adversos comuns incluem diarreia, náusea, cefaleia e fadiga ³, além de hepatotoxicidade ^{1,3}.

4.3.4. INIBIDORES DA INTEGRASE

O Raltegravir (RAL) foi a primeira droga desta classe a ser aprovada. Previne a inserção da integrase, enzima viral que incorpora o genoma do HIV no DNA do hospedeiro ³. Possui grande segurança quanto ao perfil lipídico e deve ser considerado para pacientes com resistência insulínica, obesidade ou anormalidades lipídicas ¹¹. Efeitos adversos comuns são náusea, tontura, cefaléia, insônia e fadiga. Eventos mais graves são menos comuns (< 2%) e incluem Stevens - Johnson, NET, reação de hipersensibilidade, rabdomiólise e falência renal ³. O RAL não possui comodidade posológica, devendo ser tomado duas vezes ao dia, o que pode interferir com a adesão à terapia ²⁵.

4.4. TOXICIDADES

4.4.1. TOXICIDADE MITOCONDRIAL

É o efeito adverso mais significativo do grupo NRTI, podendo limitar o seu uso ³. No entanto, as drogas mais recentes possuem menor propensão para causá-la. Pode se desenvolver após uso prolongado do medicamento, mas o momento exato é variável durante o curso da terapia. A toxicidade mitocondrial ocorre devido à inibição da DNA polimerase mitocondrial por ação cruzada de determinados ARV, visto a similaridade dessa com a DNA polimerase do HIV. A enzima mitocondrial é responsável pela replicação do DNA dessa organela e a sua inibição leva à produção de proteínas disfuncionais. Com isso, a mitocôndria perde sua capacidade de função metabólica, tal como oxidação de ácidos graxos e fosforilação oxidativa, levando a um aumento das espécies reativas de oxigênio e danos adicionais às proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos.

A propensão de diferentes NRTI causarem toxicidade em diferentes tecidos está relacionada à distribuição da timidina kinase, enzima que ativa os NRTI nesses tecidos. Com isso, existem diferentes tipos de toxicidade mitocondrial:

a) Miopatia: mais comumente vista com o AZT, é causada pela inibição da DNA polimerase mitocondrial do músculo e consequente depleção do seu DNA mitocondrial ³. É comum mialgia, fraqueza muscular proximal e elevação da CPK. Não existe terapia específica e o medicamento deve ser descontinuado ³.

b) Lipoatrofia: mais associada ao uso de NRTI ², é uma perda assimétrica de gordura na face e extremidades resultando em uma aparência emagrecida. Ocorre devido à diminuição do DNA mitocondrial na gordura subcutânea. Para tratamento deste efeito adverso pode ser feita injeção com preenchimento ou aplicação de prótese, além de troca do medicamento em questão ²⁷. A lipoatrofia faz parte de um grupo maior chamado de Lipodistrofia, o qual também inclui o acúmulo de gordura no tronco, mamas (ginecomastia) e cavidade abdominal e hipertrigliceridemia, e é mais relacionado ao uso de PI ^{3,10}. Para o tratamento da lipodistrofia deve-se fazer uma dieta hipolipídica, exercícios

aeróbicos, uso de Metformina, hormônio de crescimento ou cirurgia/liposucção¹⁰. Essas toxicidades não causam dano direto aos pacientes, mas contribuem para depreciação da autoimagem e podem prejudicar a aderência ao tratamento.

c) Neuropatia periférica: é a desordem neurológica mais frequentemente associada ao HIV e ao seu tratamento, principalmente às drogas que possuem maior especificidade pelo tecido nervoso (ddI e d4T). Existem várias formas de apresentação, aparecendo em diferentes fases da infecção³.

d) Esteatose hepática: associada ao uso de NRTI, principalmente, é causada por diminuição da beta oxidação dos ácidos graxos pela mitocôndria, o que resulta na esterificação de triglicerídeos e acúmulo hepático^{3,11}. Geralmente ocorre em conjunto com a hiperlactatemia e pode ser fatal.

e) Hiperlactatemia / acidose láctica: é a manifestação mais preocupante da toxicidade mitocondrial, porém os casos leves são mais comuns. Uma disfunção hepática é pré requisito para o seu desenvolvimento pois o fígado é o órgão responsável por captar o lactato sanguíneo e oxidá-lo ou utilizá-lo para gliconeogênese^{3,10}. Se caracteriza por manifestações clínicas inespecíficas como dispnéia e taquipnéia, dor abdominal, náusea, vômito, perda de peso, convulsões, alteração no estado mental, disritmias e falência cardíaca. Exames laboratoriais podem indicar anemia, leucopenia e elevações do CPK, lipase e aminotransferases^{3,10}. A concentração de lactato deve ser dosada em pacientes utilizando NRTI que apresentam clínica sugestiva^{3,10}, anormalidades laboratoriais inexplicadas e pacientes selecionados (grávidas e casos prévios)¹⁰. Esse exame não deve ser realizado de rotina em paciente assintomático^{3,10,11}. Se sintomas mais graves, todos ARV devem ser suspensos e deve ser feita terapia de suporte. Alguns autores sustentam o uso de cofatores metabólicos: Riboflavina, Carnitina e Tiamina^{3,10,11}. A normalização leva em torno de 4-28 semanas^{3,10} e deve ser feito novo esquema TARV, dando preferência para NNRTI e PI.

4.4.2. RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Comumente associada ao uso de IPs, após 2 a 3 meses, os quais interferem no metabolismo do transporte da glicose, é um fator de risco importante para a aterosclerose. O desenvolvimento de

diabetes, no entanto, é um evento raro. Deve ser feita a dosagem de glicemia ao início do tratamento e a cada 3-6 meses¹⁰. A depender da gravidade, deve ser feito o tratamento padrão para resistência insulínica e diabetes, além de trocar o ARV para uma classe diferente.

4.4.3. DISLIPIDEMIA

É uma importante toxicidade dos ARV, surgindo geralmente após 2 a 3 meses de uso. Associada ao uso de IP, NRTI (d4T) e NNRTI (EFV) encontra-se comumente o aumento de triglicerídeos, HDL e LDL colesterol, o que aumenta o risco de aterosclerose e doença coronariana^{3,8}. Para seu controle, deve-se começar com medidas terapêuticas não medicamentosas (dieta, exercício, cessar tabagismo etc.) e, a depender da gravidade, trocar a classe de medicamentos, e/ou acrescentar drogas hipolipemiantes¹⁰.

4.4.4. HEPATOTOXICIDADE

Todos ARV podem ser hepatotóxicos². A manifestação mais comum é o aumento assintomático dos níveis de transaminases, que resolve espontaneamente em boa parte dos casos. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem hepatite crônica, dano hepático subjacente, sexo feminino, alcoolismo e uso de outras drogas hepatotóxicas¹¹. Muitos casos são confundidos pela coinfeção pelo HBV/ HCV ou por alcoolismo¹⁰. Os ARV podem levar à hepatotoxicidade por 5 mecanismos (QUADRO 4)³, porém a maioria dos eventos ocorre de modo não previsível¹¹.

QUADRO 4 – Mecanismos de hepatotoxicidade pelas classes de ARV

Classe ARV	Hipersensibilidade	Toxicidade mitocondrial	Esteatose	Stress direto (dose-dependente)	Reconstituição imune com hepatite
NRTI	ABC (4-5%) ¹⁰	DDI, D4T, AZT, 3TC	DDI, D4T	DDI	Todos
NNRTI	Todos	-	Todos?	NVP, EFZ	Todos
PI	DRV, FPV	-	RTV boosted	RTV, TPV	Todos

A forma sintomática, em geral, ocorre nas primeiras 6 semanas de tratamento e pode ser acompanhada de sintomas sistêmicos como febre, rash e manifestações GI¹⁰. Pode ocorrer icterícia associada à elevação das transaminases, que é um preditor de mau prognóstico (“Lei de Hy”)¹¹. A hipersensibilidade é uma reação imune contra os antígenos formados do metabolismo da ARV e, além das drogas supracitadas, o Maraviroc também pode causá-la¹¹. Todos ARV provocam restauração imune no hospedeiro e podem levar à progressão do HBV, já que esse é imunomediado^{10,11}. Outra forma de toxicidade, em geral assintomática, pode ser observada em pacientes em uso a longo prazo de ARV (DDI principalmente), se coinfetados com HBV ou HCV^{10,11}, quando pode-se verificar progressão da fibrose, hipertensão portal e hiperplasia regenerativa nodular¹¹. Deve-se descontinuar a TARV se sintomas ou transaminases > 5 a 10x o valor padrão^{10,11}.

4.4.5. ALTERAÇÕES OSSEAS

São associadas tanto ao HIV como à TARV. Os ARV podem causar danos por ação direta, aumento da perda renal de fosfato, modificação do paratormônio e vitamina D, toxicidade mitocondrial ou por reconstituição imune. Fatores de risco incluem infecção de longa data, uso de PI, NNRTI (Efavirenz) e Tenofovir, baixo IMC ou peso, sexo masculino, tabagismo e lipoatrofia. É razoável fazer dosagem de vitamina D circulante em todos pacientes HIV positivos para promover um tratamento/suplementação precoce da osteopenia/osteoporose¹². Osteonecrose com necrose avascular é um efeito adverso possível do uso prolongado de TARV^{10,12}.

4.4.6. MIELOTOXICIDADE

A anemia é uma anormalidade hematológica comumente encontrada em pacientes infectados pelo HIV, porém, níveis reduzidos de leucócitos e hemoglobina, são mais frequentes nos pacientes em uso de TARV¹⁵. É decorrente do uso de AZT por citotoxicidade ao precursor eritróide na medula óssea^{14,15}. Manifesta-se clinicamente como anemia, sendo leve na maioria dos casos¹⁴, e

ocorre geralmente dentro de 6 meses do início da terapia ¹³. A prevalência foi de 16,2% em estudo realizado na Índia ¹³ e de 11,8% no Camboja ¹⁴. Fatores de risco incluem o sexo feminino e pessoas com baixos valores prévios de hemoglobina ¹³. Estudos sugerem o ajuste das doses ao peso do paciente como medida para diminuir a toxicidade, mas os guidelines da OMS ainda recomendam a dose padrão ¹⁴.

4.4.7. ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Os efeitos adversos podem neurológicos ou psiquiátricos. Os primeiros incluem cefaleia, distúrbio da atenção, tontura, paralisias, amnésia, letargia, fotofobia, sonolência, tontura etc. Os segundos incluem sonhos vívidos, agressividade, ansiedade, estado confusional, humor depressivo, desordem afetiva, insônia, irritabilidade, diminuição da libido, depressão etc. ¹⁹. Essas alterações podem surgir em decorrência da evolução da doença e do uso de ARVs ou podem estar associadas a condições pré existentes ^{17,19}. O Efavirenz se associa ao surgimento desses eventos em aproximadamente 50% dos pacientes que iniciam o seu uso ^{17,18}, sendo mais predispostos os pacientes que apresentam o polimorfismo genético que acarreta menor atividade da enzima que metaboliza o Efavirenz e, conseqüentemente, maior concentração da droga ¹⁸.

Os efeitos adversos se iniciam rapidamente, geralmente dentro da segunda semana após início do tratamento, e são leves e temporários na maioria dos casos ^{17,18,19}. No entanto, dados sugerem que 2-6% dos pacientes interrompem o tratamento por conta de efeitos graves ou prolongados ^{9,17}. Não existe comprovação sobre aumento de tentativas de suicídio ou comportamento perigoso nos pacientes em uso de Efavirenz, porém sua utilização deve ser evitada quando história de doença psiquiátrica ou distúrbio severo do sono, sendo prudente fazer monitoração nos pacientes de maior risco. Apesar da alta frequência de efeitos adversos decorrentes do Efavirenz, os pacientes em uso dessa droga apresentam melhores indicadores de qualidade de vida quando comparados a pacientes em uso de IP ^{17,19}.

5. METODOLOGIA

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva para avaliar a frequência de toxicidades associadas ao uso de antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS acompanhadas nos serviços de saúde do Hospital das Clínicas de Salvador, assim como as consequências para essa população.

5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão adotados foram (1) Idade superior ou igual a 18 anos; (2) Início da terapia ARV no serviço ambulatorial do Complexo-HUPES; (3) Início da terapia ARV no período de 01 de janeiro de 2003 a 01 de junho de 2009; (4) Presença de, pelo menos, uma consulta subsequente após o início da terapia ARV.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não atendiam aos critérios de inclusão e as gestantes que fizeram uso de ARV no período exclusivamente para a prevenção da transmissão vertical.

O início da observação em 01 de janeiro de 2003 foi definido após a análise das características dos esquemas utilizados para o início de tratamento entre 1998 a 2005. 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 drogas e esquemas terapêuticos num padrão mais próximo ao preconizado pelo Ministério da Saúde na atualidade ².

Foi considerada como data de início de tratamento por ARV a relatada no prontuário, sempre que o início efetivo do uso tenha sido confirmado em consulta posterior. Os pacientes com perda de seguimento, caracterizado pela ausência superior a seis meses após a última consulta realizada, ou que evoluíram para o óbito no período de observação, foram incluídos no estudo, sendo considerado como tempo de tratamento aquele registrado na última consulta.

5.3. PROCESSO DE COLETA DOS DADOS

Os dados foram obtidos por meio da revisão de prontuários clínicos e dos exames laboratoriais provenientes do seguimento ambulatorial dos pacientes. Foram desenvolvidos formulários específicos para a coleta desses dados (VIDE ANEXO I E II). Os prontuários dos pacientes são acessíveis nos ambulatórios específicos, facilitando a coleta de dados. O acesso aos dados de exames laboratoriais é realizado através de programas disponíveis na rede informatizada do Complexo HUPES.

Um total de 100 pacientes foi incluído no estudo, em uma amostra de conveniência. Uma lista com o nome dos pacientes que iniciaram a TARV entre 2003 e 2009 foi concedida pelo serviço de farmácia do Hospital das Clínicas. Foram selecionados os pacientes seguindo a ordem dessa lista.

Foram coletadas informações relacionadas ao início do tratamento por ARV, às mudanças de medicamentos e esquemas terapêuticos, à ocorrência de agravos à saúde decorrentes do uso dos ARV e às características epidemiológicas, clínicas e sócio-demográficas dos pacientes incluídos. Sempre que disponíveis nos prontuários foram coletadas informações sobre a adesão ao seguimento clínico e ao tratamento por ARV. Definiu-se como má adesão à terapia a ausência de utilização dos medicamentos ARV por mais de 7 dias.

As informações coletadas foram assim classificadas: (1) epidemiológicas – categoria de transmissão, data de diagnóstico; (2) sociodemográficas – sexo, cor, idade, orientação sexual, escolaridade e profissão; (3) comportamentais – uso de drogas ilícitas e álcool; (4) ARVs e esquemas utilizados; (5) toxicidade dos ARV – data de surgimento e resolução, mudança de esquema ARV decorrente; (6) co-morbidades – presença de doenças associadas, data do diagnóstico e resolução das mesmas; (7) má adesão; (8) óbito.

5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A base de dados foi construída utilizando o Programa Excel e os dados coletados foram analisados no programa Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 20.

As toxicidades foram agrupadas de acordo com o sistema acometido em: (1) Gastrointestinais; (2) Hematológicas; (3) Dermatológicas; (4) Endócrinas/metabólico; (5) Neurológicas e psiquiátricas; (6) Músculo- esqueléticas / Locomotor; (7) Hepáticas; (9) Ignorada. Indivíduos sem registro sobre toxicidade no prontuário foram considerados como sem toxicidade e classificados como ignorada.

As toxicidades gastrointestinais incluem diarreia, dor abdominal, elevação de lipase e amilase, empachamento, epigastralgia, gosto metálico na boca e náusea/vômito. As hematológicas incluem anemia e pancitopenia. Dentre as dermatológicas estão: alopecia e hipersensibilidade (edema, exantema, fotosensibilidade e prurido). Os endócrinos incluem diabetes mellitus, dislipidemia, ginecomastia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotireoidismo, lipoatrofia facial, lipodistrofia abdominal e cervical e resistência insulínica. As toxicidades neurológicas incluem cefaleia, déficit de atenção, disfunção erétil, neuropatia periférica (paresia, parestesia e tremores), tontura e sonolência e as psiquiátricas incluem agressividade, alucinação, ansiedade, confusão psicomotora, crise psicótica, redução da libido, humor depressivo, insônia, irritabilidade, pesadelos e sonhos vívidos. Efeitos no aparelho locomotor incluem artralgia, artrite e mialgia. Os hepáticos incluem elevação de bilirrubinas (com icterícia ou não) e elevação de transaminases.

Foram analisadas as associações entre esquemas e toxicidades, assim como as associações entre drogas e toxicidades. Para a segunda análise, foram selecionadas apenas as drogas que foram utilizadas por mais de 5 pacientes, ou seja, AZT, 3TC, EFV, ATV, RTV, TDF, NVP, RAL e ABC. Nos medicamentos compostos de mais de uma droga (Biovir, Kaletra e Truvada), foi analisado cada componente individual separadamente.

A análise da associação entre uso das ARVs para todos os esquemas utilizados. Para isso, a partir do primeiro esquema, cada esquema subsequente utilizado foi considerado como sendo um novo indivíduo, resultando em um n= 212 diferentes esquemas analisados.

Para a inferência estatística foi utilizado o teste χ^2 (qui-quadrado) para associações com frequência >30% e o teste exato de Fisher para associações com frequência < 30%. Esses testes foram utilizados para associar os ARV específicos com as toxicidades específicas. Foram consideradas como estatisticamente significante as diferenças cujos valores de p foram inferiores a 0,05.

5.5. PROCESSO DE BUSCA NA LITERATURA

Para serem incluídos na fundamentação teórica da presente monografia, foram selecionados artigos/periódicos publicados a partir do ano de 2002 e escritos no idioma português ou inglês. Considerou-se estudos de tipo caso-controle, revisão sistemática, metanálise e relato de caso, além de protocolos e diretrizes. Foram utilizados os artigos disponíveis gratuitamente nas páginas de busca ou aqueles possíveis de acessar através da rede informatizada da UFBA.

A página www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ foi utilizada para buscar os artigos, além do site www.google.com para buscar protocolos e diretrizes brasileiros e internacionais. As palavras de busca utilizadas na plataforma PUBMED foram: HIV, AIDS, HAART, adverse effect e toxicity; além de busca por toxicidades e medicamentos antirretrovirais específicos.

Os artigos encontrados como resultado da busca especificada acima foram selecionados e triados a partir do título e do resumo. Por fim, foi feita a leitura completa dos artigos pré selecionados para avaliar se esses atendem aos critérios de elegibilidade.

5.6. QUESTÕES ÉTICAS

A presente monografia foi delineada em conformidade com as normas éticas que regem pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Faz parte de estudo nacional intitulado “Estudo dos agravos à saúde decorrentes do uso de medicamento antirretrovirais em pessoas vivendo com HIV/AIDS, atendidas em serviços de referência de cinco cidades brasileiras: 2003-2008”, o qual foi aprovado no Comitê de ética e pesquisa do C-HUPES (CEP/HUPES) em 25 de março de 2009. O número do parecer é 014/2009 (VIDE ANEXO III).

5.7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações gerais referentes a estudos tipo coorte retrospectiva estão presentes. Outra limitação refere-se à qualidade das informações contidas nos prontuários. Há uma maior probabilidade de que os eventos graves e que motivaram a troca de medicamentos/esquemas sejam mais bem registrados nos prontuários ambulatoriais, subestimando a ocorrência de toxicidades menos graves. Além disso, muitas vezes a caligrafia médica impossibilita a leitura dos registros nos prontuários, reduzindo a quantidade de informações obtidas.

No entanto, no Brasil, por várias razões, o cuidado a pacientes com infecção pelo HIV ou com AIDS é diferenciado ². Assim, supõe-se que ao menos as informações mais relevantes estejam contidas nos prontuários, de forma que a realização do estudo seja feita de forma satisfatória.

6. RESULTADOS

Foram avaliados 100 pacientes portadores de HIV/AIDS que iniciaram terapia antirretroviral no Complexo HUPES entre 2003 e 2009. Algumas análises foram realizadas com o n=100 e outras foram feitas considerando-se cada esquema utilizado como sendo um indivíduo diferente, o que resultou em um n=212. A média do número de esquemas utilizados foi 1,98. Será indicado em cada análise qual foi o n considerado.

6.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E COMPORTAMENTAIS

As características sociodemográficas da população estudada estão descritas na TABELA 1.

TABELA 1 – Características sociodemográficas da amostra estudada.

Variável sociodemográfica	n=100
Idade em anos (em 2012) [média; amplitude]	43; 27-67
Sexo masculino	75 (75%)
Cor	
Branco	15 (15%)
Preto	26 (26%)
Pardo	40 (40%)
Ignorado	19 (19%)
Orientação sexual	
Homossexual	29 (29%)
Heterossexual	68 (68%)
Ignorado	3 (3%)

A média de idade, aferida no ano de 2012, foi de 43,2 anos, não havendo nenhum paciente com idade inferior a 20 ou superior a 70 anos. A maioria dos pacientes encontrava-se na faixa etária entre 30 e 39 anos (39%), seguida da faixa etária de 40 a 49 anos (30%). A média de idade de início da terapia ARV foi de 37,6 anos e a amplitude foi 20 a 60 anos. O sexo masculino foi predominante

(75% da amostra), assim como a cor parda, correspondendo a 40% dos indivíduos. Quanto à orientação sexual, a maioria (68%) dos pacientes referiu ser heterossexual.

Outras características sociodemográficas, como profissão e nível de escolaridade, não puderam ser avaliadas devido à escassez de informações nos prontuários ou à grande variedade de respostas possíveis.

6.2. PERFIL DE TOXICIDADE

A frequência de toxicidades referidas em qualquer um dos esquemas foi 74% e quatro pacientes evoluíram para o óbito, não havendo, entretanto, relação direta entre esses . Essas toxicidades apresentadas após uso da TARV estão descritas nas TABELA 2 (gastrointestinais), TABELA 3 (endocrino-metabólicas) e TABELA 4 (neuropsiquiátricas). Foi considerado cada esquema individualmente (n=212) para realizar esta descrição.

TABELA 2. Frequência de toxicidades gastrointestinais

Toxicidade	Frequência (n=212)
GASTROINTESTINAL	44 (20,8%)
Náusea/vômito	27 (56%)
Diarréia	9 (19%)
Epigastralgia	9 (19%)
Dor abdominal	1 (2,0%)
Elevação de lipase e amilase	1 (2,0%)
Empachamento	1 (2,0%)

A toxicidade gastrointestinal foi detectada em 44 pacientes (20,8%). No entanto, alguns esquemas foram associados a mais de uma toxicidade deste grupo, de forma que essa foi referida 48 vezes. Dentre as toxicidades referidas, a mais frequente foi náusea/vômito (56%), seguida por diarreia (19%) e epigastralgia (19%).

TABELA 3. Frequência de toxicidades endócrino-metabólicas

Toxicidade	Frequência (n=212)
ENDÓCRINO-METABÓLICA	23 (10,9%)
Dislipidemia, hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia	11 (40,7%)
Lipodistrofia abdominal e cervical	8 (29,6%)
Ginecomastia	4 (14,8%)
Lipoatrofia facial	2 (7,4%)
Resistência insulínica	1 (3,7%)
Diabetes mellitus	1 (3,7%)

A toxicidade endócrino-metabólica foi detectada em 23 pacientes (10,9%) após utilização de esquemas ARV. No entanto, alguns dos esquemas foram associados a mais de um efeito adverso deste grupo, de forma que esse foi referido 27 vezes. Dentre esses, os mais frequentes foram dislipidemia, hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia (40,7%), seguidos de lipodistrofia abdominal e cervical (29,6%).

TABELA 4. Frequência das toxicidades neuropsiquiátricas

Toxicidade	Frequência (n=212)
NEUROLÓGICAS	40 (18,9%)
Tontura	26 (52,0%)
Sonolência	8 (16,0%)
Neuropatia periférica (paresia, parestesia, tremores)	7 (14,0%)
Cefaleia	5 (10,0%)
Disfunção erétil	3 (6,0%)
Distúrbio de atenção	1 (2,0%)
PSIQUIÁTRICAS	35 (16,5%)
Insônia	18 (41,9%)
Humor depressivo	8 (18,6%)
Pesadelos	7 (13,9%)
Agressividade e irritabilidade	4 (7,0%)

Alucinação	3 (7,0%)
Crise psicótica	3 (4,7%)
Diminuição da libido	1 (2,3%)
Confusão psicomotora	1 (2,3%)
Sonhos vívidos	1 (2,3%)

Após a introdução de TARV, 59 pacientes (27,8%) referiram algum sintoma neuropsiquiátrico. Estes pacientes apresentaram tanto toxicidade neurológica (18,9%), psiquiátrica (16,5%) ou ambas. As toxicidades neurológicas foram detectadas em 40 pacientes, alguns dos quais apresentaram mais de uma toxicidade desse grupo, sendo essa referida 50 vezes. Dentre essas, as mais frequentes foram tontura (52%), sonolência (16%) e neuropatia periférica (14%). Toxicidades psiquiátricas emergiram após o uso de ARVs em 35 pacientes, alguns dos quais apresentaram mais de uma toxicidade desse grupo, sendo os efeitos adversos psiquiátricos referidos 43 vezes. Dentre esses, os mais frequentes foram insônia (41,9%), humor depressivo (18,6%) e pesadelos (13,9%).

A hepatotoxicidade se refere ao aumento das transaminases e de bilirrubinas (com icterícia ou não) e foi detectada em 14 pacientes (6,6%). As toxicidades hematológicas são representadas pela anemia e pancitopenia e surgiram após a utilização de 16 esquemas (7,5%). A hipersensibilidade cutânea representa a toxicidade dermatológica e foi referida após utilização de 12 esquemas (5,7%). Os efeitos adversos no aparelho musculoesquelético, os quais incluem artralgia, artrite e mialgia, foram referidos 9 vezes, após a utilização de 8 esquemas ARVs (3,8%), sendo artralgia a toxicidade mais frequente (77,8%).

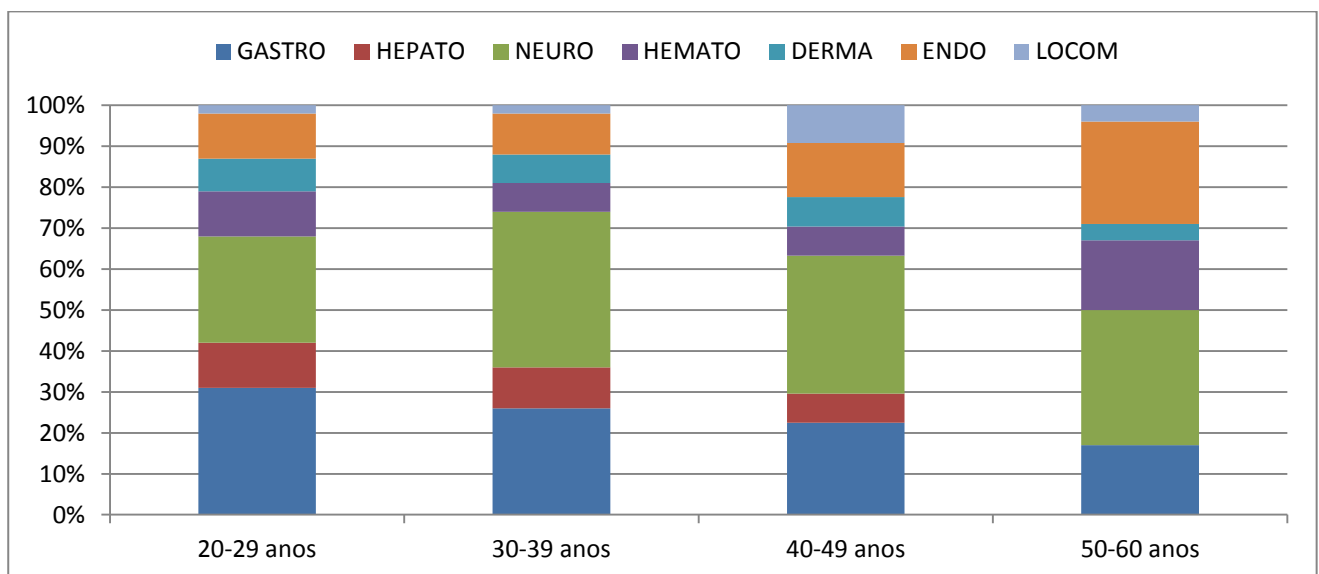
A frequência de eventos adversos foi relacionada com o sexo dos indivíduos na TABELA 5.

TABELA 5. Frequência dos eventos adversos por sexo

TOXICIDADES	MASCULINO (n=155)	FEMININO (n=57)	Valor de p
Sem Toxicidade	36%	23%	0,08
Gastrointestinal	16%	33%	<0,01
Hepática	5%	11%	0,21
Hematológica	7%	9%	0,77
Dermatologica	7%	4%	0,52
Endocrino-metabólica	12%	9%	0,63
Neuropsiquiátrica	28%	28%	1,00
Locomotor	5%	0%	0,11

A partir da análise da TABELA 5 é possível observar que o sexo feminino apresentou mais toxicidades após a utilização de TARV (77%) que o sexo masculino (64%). As toxicidades gastrointestinais e hepáticas foram aproximadamente 2 vezes mais frequentes no sexo feminino, enquanto que os efeitos adversos neuropsiquiátricos ocorreram na mesma frequência em ambos os sexos e os musculo-esqueléticos ocorreram apenas no sexo masculino.

A FIGURA 1 ilustra as frequências de toxicidades por faixa etária. Alguns indivíduos apresentaram mais de uma toxicidade com o mesmo esquema terapêutico.

FIGURA 1- Frequência das toxicidades referidas por faixa etária

No grupo com faixa etária entre 20 e 29 anos (n=38), 21 indivíduos apresentaram toxicidade (55%) e 3 não possuíam informações. As toxicidades mais frequentes foram as gastrointestinais (32%) e as neuropsiquiátricas (26%). No grupo com faixa etária entre 30 e 39 anos (n=79), 37 indivíduos apresentaram toxicidade (47%) e 17 possuíam informação ignorada (22%). As toxicidades mais frequentes foram as neuropsiquiátricas (38%) e gastrointestinais (27%). No grupo com faixa etária entre 40 e 49 anos (n=62), 30 indivíduos apresentaram efeitos adversos aos medicamentos (48%) e 9 possuíam informação ignorada. As toxicidades mais frequentemente observadas foram as neuropsiquiátricas (33%) e gastrointestinais (22%). Chama atenção a frequência de toxicidade no sistema musculoesquelético (9%), a qual foi mais elevada quando comparada aos demais grupos. No grupo com idade entre 50 e 60 anos (n=33), 19 indivíduos apresentaram alguma toxicidade (58%) após utilização de esquema ARV e 7 não possuíam informação no prontuário (21%). As toxicidades mais frequentes foram: neuropsiquiátricas (33%) e endócrino-metabólicas (25%).

A TABELA 6 evidencia a frequência de eventos adversos associados aos medicamentos antirretrovirais considerando-se cada esquema utilizado por um mesmo paciente como sendo um indivíduo diferente, obtendo-se, desta forma, um n=212. Como cada paciente utilizou, no mínimo, 3 drogas (1 esquema), a soma do número de medicamentos utilizados foi superior a 212. Os eventos adversos foram agrupados em conformidade com o sistema orgânico envolvido e o valor de *p* está descrito abaixo de cada valor de frequência.

TABELA 6. Frequência de eventos adversos associados aos ARVs utilizados.

	Sem Toxicidade	Gastro	Hepato	Hemato	Dermato	Endócrino-metabólico	Neuro-psiquiátrico	Locomotor
AZT n=130	36% 0,16	21% 1,00	4% 0,05	10% 0,11	5% 0,54	12% 0,82	25% 0,35	5% 0,49
3TC n=186	36% <0,01	17% <0,01	4% <0,01	9% 0,23	3% <0,01	10% 0,50	23% <0,01	4% 1,00
EFV n=105	22% <0,01	22% 0,74	7% 1,00	10% 0,13	10% 0,02	12% 0,51	47% <0,01	4% 1,00
ATV n=56	50% <0,01	14% 0,18	4% 0,36	5% 0,57	4% 0,74	11% 1,00	5% <0,01	4% 1,00
KAL n=24	42% 0,36	21% 1,00	4% 1,00	8% 0,70	0% 0,37	8% 1,00	12% 0,09	4% 1,00
TDF n=49	18% 0,02	27% 0,31	12% 0,10	0% 0,03	10% 0,15	12% 0,80	37% 0,11	2% 0,69
NVP n=11	82% <0,01	18% 1,00	9% 0,54	0% 1,00	0% 1,00	0% 0,61	9% 0,30	9% 0,35
RAL n=12	0% 0,01	25% 0,72	25% 0,04	0% 0,61	0% 1,00	8% 1,00	25% 1,00	0% 1,00
ABC n=5	60% 0,18	0% 0,59	0% 1,00	0% 1,00	0% 1,00	0% 1,00	0% 0,33	0% 1,00

Pode-se, com a TABELA 6, constatar algumas associações entre os antirretrovirais utilizados e os eventos adversos decorrentes. Essas associações foram realizadas, no entanto, sem desconsiderar a influência que os outros ARV utilizados no mesmo esquema poderiam ter, de modo que houve sobreposição de alguns resultados encontrados.

O AZT (66%) e o 3TC (88%) foram os medicamentos ARV mais utilizados pelos pacientes da amostra estudada e foram associados ao surgimento de toxicidades em 64% dos indivíduos. O EFV foi utilizado por 50% da amostra estudada, se associou significativamente com o surgimento de alterações dermatológicas (10%) e neuropsiquiátricas (47%), enquanto que 22% dos seus

usuários não apresentaram efeitos adversos. A NVP, em contrapartida, não ocasionou toxicidade em 82% dos seus usuários.

Afim de minimizar a influência de outros ARVs na avaliação individual de cada medicamento e esclarecer melhor as associações encontradas na TABELA 7, foi feita uma análise da associação do surgimento de toxicidades com as classes de ARVs mais comuns em todos os esquemas (TABELA 7), com as combinações de ARV mais frequentemente utilizadas no 1º esquema e, dentre essas, com as que não levaram à substituição do esquema (TABELA 8).

TABELA 7. Associação entre classes de medicamentos mais comuns e efeitos adversos

	Sem TX	Gastro	Hepato	Hemato	Derma	Endo	Neuro	Loc
NRTI:								
AZT + 3TC (n=129)	36%	21%	4%	10%	4%	12%	26%	5%
TDF + 3TC (n= 26)	35%	4%	0%	0%	0%	8%	8%	0%
IPs (n=80)	48%	16%	4%	6%	3%	10%	8%	4%
NNRTI (n=116)	28%	22%	7%	10%	9%	11%	43%	4%

A partir da análise da TABELA 7, é possível observar que a incidência de efeitos adversos foi muito semelhante nas duas combinações principais do grupo NRTI, o qual foi o mais utilizado pela amostra estudada. O grupo dos IPs foi o que menos esteve associado ao surgimento de toxicidades, possivelmente por ter sido menos utilizado em comparação com os NNRTI. As associações significantes encontradas com esta análise foram: 4% de toxicidade gastrointestinal e 8% de toxicidade neuropsiquiátrica após uso de TDF+ 3TC ($p=0,02$) e 8% e 43% de toxicidade neuropsiquiátrica após o uso de IPS ($p<0,01$) e NNRTI ($p<0,01$), respectivamente.

TABELA 8. Associação do surgimento de toxicidade com combinações de ARVs mais comuns no 1° esquema e com os esquemas que não foram substituídos.

	Sem TX	Gastro	Hepato	Hemato	Derma	Endo	Neuro	Loc
AZT+ 3TC+ EFV (n=36)	28%	31%	3%	17%	11%	11%	42%	8%
AZT+ 3TC+ ATV (n=14)	36%	29%	14%	0%	0%	21%	7%	0%
AZT+ 3TC+ KAL (n=13)	28%	23%	8%	15%	0%	15%	15%	0%
TRUVADA+EFV (n=14)	0%	50%	21%	0%	29%	14%	86%	7%
TRUVADA+ RAL (n=6)	0%	50%	50%	0%	0%	17%	50%	0%
Esquemas não trocados								
AZT+ 3TC+ EFV (n=17)	41%	35%	0%	12%	12%	18%	35%	18%
AZT+ 3TC+ ATV (n=8)	37%	25%	0%	0%	0%	25%	12%	0%
AZT+ 3TC+ KAL (n=7)	71%	0%	0%	14%	0%	14%	0%	0%

A partir da análise da TABELA 8, é possível observar que os medicamentos ARV que não foram substituídos estiveram muito menos associados ao surgimento de toxicidades do que os que foram trocados. É possível observar também que aproximadamente metade das combinações TARV com AZT+ 3TC utilizadas como 1° esquema não foram substituídas posteriormente, enquanto que o número de pacientes que utilizaram TRUVADA e não foram substituídos foi ≤ 5 , não sendo, portanto, considerados na análise. As associações significantes encontradas com a análise do 1° esquema foram 7% de toxicidade neuropsiquiátrica com o uso de AZT+ 3TC+ ATV ($p=0,02$), 86% de toxicidade neuropsiquiátrica com o uso de TRUVADA + EFV ($p<0,01$) e 50% de toxicidade hepática após o uso de TRUVADA+ RAL ($p<0,01$).

6.3. MÁ ADESÃO AO TRATAMENTO E SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMA

A taxa de má adesão geral (>7 dias sem utilizar drogas ARV) foi de 27%. A frequência de má adesão ao tratamento foi associada ao sexo dos pacientes na TABELA 9.

TABELA 9. Frequência de má adesão ao tratamento conforme o sexo

	MÁ ADESAO	VALOR DE P
Sexo Masculino (n=157)	14,8%	0,16
Sexo Feminino (n=55)	7,0%	

A TABELA 9 permite verificar que apesar da aparente maior frequência de má adesão ao tratamento em pacientes do sexo masculino (sendo essa quase o dobro), possivelmente não foi associada ($p=0,16$). A frequência de má adesão não variou muito em relação ao desenvolvimento de toxicidade, sendo de 15% nos pacientes que apresentaram efeitos adversos após o tratamento e 13% nos pacientes sem toxicidade. A TABELA 10 ilustra a frequência de má adesão ao tratamento ARV nas diferentes faixas etárias.

TABELA 10. Frequência de má adesão ao tratamento por faixa etária

Faixa etária	Frequência de má adesão
20-29 anos (n=38)	5 (13%)
30-39 anos (n=79)	14 (18%)
40-49 anos (n=62)	7 (11%)
50-60 anos (n=33)	1 (3%)

A partir da TABELA 10, pode-se perceber que o grupo etário que mais adere ao tratamento é o compreendido entre 50 e 60 anos (97%), enquanto que os indivíduos de 30 a 39 anos são os que menos aderem (82%).

A troca/ suspensão de esquemas pode ser motivada por diversas razões, dentre elas a ocorrência de toxicidade. Na amostra estudada ($n=212$), 113 esquemas foram trocados ou suspensos (53%), porém, o motivo quase sempre foi ignorado (não relatado no prontuário). A TABELA 11 permite a visualização da associação entre troca ou suspensão de esquema TARV com a presença de toxicidade.

TABELA 11. Associação entre troca/suspensão de esquema ARV com presença de toxicidade

TOXICIDADE	TROCA/SUSPENSÃO TARV (n=113)	VALOR DE P
Sem toxicidade	25 (22%)	<0,01
Gastrointestinal	30 (26%)	0,03
Hepática	11 (10%)	0,05
Hematológica	11 (10%)	0,20
Dermatológica	7 (6%)	0,72
Endocrino-metabólica	14 (12%)	0,44
Neuropsiquiátrica	39 (34%)	0,02
Musculo-esquelética	2 (2%)	0,1

A partir da análise desta tabela, constata-se que 22% das trocas/suspensões de esquemas ocorreram na ausência de toxicidade. Dentre as trocas/suspensões de esquema ARV que ocorreram na presença de eventos adversos, as mais frequentes foram as associadas à toxicidade neuropsiquiátrica (34%) e gastrointestinal (26%).

7. DISCUSSÃO

A TARV é um importante objeto de estudo na atualidade pois revolucionou o curso da doença dos pacientes com HIV/AIDS, trazendo muitos avanços para a profilaxia da transmissão, tratamento e qualidade de vida destes pacientes. No entanto, existem muitos efeitos adversos associados ao uso dos medicamentos ARV, sendo necessários estudos criteriosos a fim de minimizar a ocorrência destas toxicidades, orientando os profissionais médicos quanto à melhor decisão e conduta terapêutica para cada grupo populacional ²¹.

Este trabalho estudou uma amostra composta por 100 pacientes acompanhados no HUPES, que iniciaram a TARV entre 2003 e 2009. A população selecionada foi predominantemente do sexo masculino (75%), apesar de atualmente estarem ocorrendo mudanças no perfil demográfico, com aumento da porcentagem feminina de pacientes infectados com o HIV ^{22,23,26,28}. A cor de pele predominante foi a parda ou preta (66%), condizendo com a realidade de Salvador. Quanto aos grupos de risco, 29% dos pacientes referiram ser homossexuais, 45% faziam uso de álcool e 24% utilizavam drogas durante a terapia ARV.

Os resultados do presente estudo mostram a elevada frequência de associação do uso de ARV com o surgimento de algumas toxicidades, sendo que, em alguns casos, houve superposição dos achados, uma vez que não é possível avaliar o efeito individual de cada droga, já que os esquemas ARV utilizam combinações de 3 ou mais agentes ativos. Com isso, é provável que os medicamentos avaliados separadamente tenham sofrido influência dos outros ARV que são utilizados frequentemente no mesmo esquema. Para diminuir essa influência, foi feita uma análise da associação das toxicidades com as classes de medicamentos ARV, com as combinações mais frequentes no primeiro esquema e com aquelas que não foram substituídas.

Os resultados encontrados não foram conclusivos quanto à associação direta de ARVs com a emergência de toxicidades, no entanto, foi possível descrever a frequência com que essas foram

observadas na população selecionada, além de correlacionar esses dados com as características sociodemográficas.

Na análise individual dos medicamentos quanto ao seu potencial de toxicidade, o AZT (n=130) se associou à toxicidade hepática em 4% dos casos e o 3TC (n=186) se associou a toxicidades gastrointestinais (36%), hepáticas (4%), dermatológicas (3%) e neuropsiquiátricas (23%). No entanto, segundo dados da literatura, o AZT está associado principalmente ao surgimento de toxicidade mitocondrial e hematológica, enquanto que o 3TC se associa mais frequentemente à toxicidade mitocondrial e sintomas constitucionais³. Quando foi feita a análise complementar com AZT+ 3TC (n=129) não foi encontrada nenhuma associação significativa com toxicidades.

O EFV (n=105), quando analisado individualmente, apresentou associação significativa ($p<0,01$) com o surgimento de toxicidade dermatológica (10%) e neuropsiquiátrica (47%), o que está compatível com os dados presentes na literatura. Quando foi feita a análise do grupo NNRTI, constatou-se uma associação significativa ($p<0,01$) deste grupo com toxicidades neuropsiquiátricas em 43% dos casos, contribuindo para a conclusão da presença de associação do EFV com essa toxicidade. Quando se analisou o grupo AZT+ 3TC+ EFV (n=36), não foi encontrada associação significativa com toxicidade neuropsiquiátrica, porém o esquema TDT+FTC+EFV (n=14) apresentou 86% de associação ($p=0,01$), provavelmente devido ao fato de esse esquema ser prescrito apenas para pacientes envolvidos em clinical trials, onde o controle de eventos adversos é muito mais estrito, ressaltando o peso do EFV na gênese desse tipo de evento adverso. Para os pacientes atendidos na rotina, o registro destes eventos pode passar despercebido pelo médico.

O ATV (n=56) se associou ao aparecimento de toxicidade em 50% dos seus usuários, apresentando associação significativa apenas com toxicidade neuropsiquiátrica (5%). Esse achado não corresponde aos dados presentes na literatura, os quais apontam a relação do ATV com toxicidades gastrointestinais e hepáticas. Quando avaliada a classe dos IPs (n=80), esta apresentou perfil semelhante ao encontrado com a análise do ATV isoladamente, possivelmente pelo fato de o

ATV corresponder a 70% dos IPs na amostra. No entanto, quando foi avaliada a combinação AZT+3TC+ ATV no 1º esquema (n=14) foi constatada uma associação negativa ($p=0,02$) com toxicidade neuropsiquiátrica, detectada em apenas 1 caso (7%).

Dentre os medicamentos ARV utilizados no 1º esquema que não foram substituídos posteriormente não houve associação significativa com o surgimento de toxicidade, o que está de acordo com a literatura, pois a ocorrência de eventos adversos é um dos principais motivos que levam à troca/suspensão do esquema^{8,21}. Dos 212 esquemas utilizados, 53% foram substituídos, porém o motivo quase sempre foi ignorado. Dentre os motivos conhecidos, os mais frequentemente relacionados com a substituição foram as toxicidades neuropsiquiátricas (34%) e gastrointestinais (26%), sendo que alguns pacientes apresentaram mais de uma toxicidade que motivou a troca. De acordo com estudos, as toxicidades mais frequentemente associadas à troca/ suspensão do esquema são as gastrointestinais (28%), neuropsiquiátricas (17%), hematológicas (13%), endocrinometabólicas (11%) e dermatológicas (9% a 18%)^{21,29}. O EFV é a droga de primeira linha, na atualidade, que apresenta maior probabilidade de descontinuação do tratamento devido à ocorrência de efeitos adversos, sendo aproximadamente 20% a incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos que levam à troca²¹.

Outros importantes fatores que influenciam a troca do esquema ARV são a simplificação do esquema (41%), escolha do paciente (15%), falência (17%), má adesão (3%), fim da gravidez (3%), entre outros. Além disso, a idade avançada, sexo feminino e homossexualismo também estão associados com maior taxa de descontinuação do tratamento^{8,21}. Acredita-se que os dois primeiros fatores estejam relacionados com maior risco devido a características farmacocinéticas, as quais influenciam a exposição à droga^{22,23,29}. Além disso, pacientes mais idosos geralmente utilizam outras medicações concomitantemente, o que pode ocasionar interação com as drogas ARV^{8,21}. Os resultados presentes neste estudo estão em conformidade com essas informações, permitindo constatar que o sexo feminino e a população mais idosa foram os mais associados com o surgimento

de toxicidades. Quanto ao homossexualismo, acredita-se que essa relação ocorra devido a uma diferente percepção de eventos adversos, eventualmente associada a barreiras socioculturais ²¹.

A adesão ao tratamento é determinante na melhoria da qualidade de vida e diminuição dos índices de mortalidade, mas constitui hoje um dos maiores desafios na atenção às pessoas vivendo com HIV/AIDS, uma vez que demanda de seus usuários mudanças comportamentais, dietéticas, o uso de diversos medicamentos por toda a vida, além da necessidade, por parte dos serviços, de novos arranjos e oferta de atividades específicas em adesão ²⁴.

Estudos atuais apresentam média de não adesão ao tratamento de 30% ^{24,26} e os resultados encontrados neste trabalho são semelhantes, constatando-se uma taxa de má adesão de 27%. Foram encontradas diferenças quanto à má adesão nos sexos, sendo quase o dobro no sexo masculino, porém essas não foram significativas. Dados da literatura reportam os homens como sendo mais aderentes ao tratamento ²⁶. Além do sexo, constatou-se que os indivíduos de 30 a 39 anos são os que menos aderem ao tratamento, enquanto que o grupo etário entre 50 e 60 anos foi o mais aderente. Apesar de existirem muitos fatores a favor de uma maior não aderência pelos pacientes idosos (alta carga de medicamentos, falta de compreensão das indicações de uso, depressão etc), estudos apontam que eles podem ser mais aderentes que os pacientes jovens ^{8,26}. A frequência de má adesão ao tratamento não variou muito em relação ao desenvolvimento de toxicidade, sendo de 15% nos pacientes que apresentaram efeitos adversos após o tratamento e 13% nos pacientes sem toxicidade.

A avaliação individual das associações dos medicamentos ARV com o surgimento de toxicidades, sem a influência das outras drogas utilizadas concomitantemente no mesmo esquema, requer a utilização de técnicas estatísticas complexas e uma amostra com maior número de pacientes, o que possivelmente será realizado em continuidade a este trabalho.

Infelizmente, a quantidade de informações inexistentes nos prontuários é grande, além de não haver uma padronização das mesmas, o que dificulta o acesso e a análise desses dados. Atualmente, muitos questionários têm sido utilizados para avaliar a experiência do paciente com a TARV. No entanto, é difícil comparar os resultados obtidos por esses diferentes questionários. Com

isso, desenvolveu-se um novo questionário para avaliar os sintomas que surgiram durante a TARV, chamado Perfil dos Sintomas do Paciente HIV. Possui múltiplos itens dentro de 14 domínios: digestão, humor, sono, mudanças corporais, pele, visão, fadiga, atenção e memória, dor, mudanças de temperatura corpórea, problema respiratórios, tontura, saúde reprodutiva e sexual e problemas com a tomada de medicamentos ¹⁹. Um grande avanço para as pesquisas nessa área será a utilização em larga escala de um questionário padronizado.

Em conclusão, os resultados deste estudo associados aos dados presentes na literatura internacional trazem importantes considerações sobre as toxicidades dos ARVs na atualidade e sobre a importância de antecipar a probabilidade de ocorrência desses eventos adversos, melhorando o padrão de prescrição baseado nas características dos pacientes e otimizando os gastos de saúde pública no Brasil. O sucesso do tratamento para a AIDS depende, portanto, de um conjunto de fatores; entre eles, o tratamento ARV e a adesão, que, acontecendo em consonância, permitem uma resposta adequada à terapia, com indetecção da carga viral, melhoria da qualidade de vida, retomada dos projetos de vida e relações sociais afetivas e familiares mais satisfatórias ^{21,24}.

8. CONCLUSÕES

1. A frequência de eventos adversos decorrentes do uso de ARV em Salvador é elevada, sendo detectada em 74% dos esquemas utilizados.
2. A ocorrência de eventos adversos é o principal fator para a troca de esquema ARV, sendo esta detectada em 53% dos esquemas utilizados.
3. Os eventos adversos mais associados à troca de esquema ARV são os neuropsiquiátricos (34%) e os gastrointestinais (26%).

9. ABSTRACT

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is an immune system disease caused by the human immunodeficiency virus 1 (HIV-1), currently considered pandemic. With the development and evolution of antiretroviral therapies (ARV) for treatment, the morbidity and mortality of HIV infection showed significant reduction. In contrast to the benefits, the incidence of adverse events arising from the use of ARVs negatively influenced the quality of life, involving the treatment of HIV-1 with the emergence or worsening of comorbidities. Considering the important impact of these toxicities, this study aims to estimate the frequency of adverse events arising from the use of ARV and its impact on a defined population. This is a retrospective cohort study with medical records and laboratory exams review of 100 patients with HIV / AIDS followed at the Hospital das Clinicas of Salvador who started treatment between 2003 and 2009. The population has a predominance of males (75%), brown or black color skin (66%) and heterosexual (68%). The occurrence of toxicities was high, being detected in 75% of the sample and constitute the main reason of changing the ARV regimen. The switches/ discontinuations of ARV regimen had occurred in 53% of cases and the most associated and significant adverse events were neuropsychiatric (34%) and gastrointestinal (26%). In conclusion, the results of this study in association with the international literature provide considerations on the current ARV toxicity profile of the population of Salvador and the importance of anticipating the probability of occurrence of these adverse events, in order to improve the standard prescription based on patient characteristics and optimize the public health spending.

Keywords: 1. HIV/AIDS; 2. Antirretroviral therapy (ARV); 3. Toxicity

10. REFERÊNCIAS

1. Costa AR. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA ADULTOS VIVENDO COM HIV / AIDS. 2013;1–75.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008, 7º Ed.
3. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A Review of the Toxicity of HIV Medications. *Journal of Medical Toxicity*, 2013.
4. Clay PG; The Abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin. The.* 2002. 24 (10): 1502-1514.
5. Young J, Schäfer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Et al; Swiss HIV Cohort Study. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012; 26(5):567-75.
6. Mathew G, Knaus SJ. Acquired Fanconi's syndrome associated with Tenofovir therapy. *J Gen Intern Med*. 2006; 21(11): C3–C5.
7. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Et al. Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection. *AIDS*. 2012; 26(7): 867–875.
8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov>. 2012.
9. Shera M. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clin Trials*. 2005; 6(3):158-68.
10. Bartlett, JG; Gallant, JE. Medical management of HIV infection. 2005. 100-113.
11. Nùñez, M. Clinical syndromes and consequences of Antirretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010; 52:1143-1155.

12. Gutiérrez, F; Masià, M. The role of HIV and Antirretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev.* 2011; 13: 109-18.
13. Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L, Rai M, Agrawal, NR, Sundar S. High incidence of zidovudine induced anaemia in HIV infected patients in easter India. *Indian J Med Res* 2010; 132: 386-389.
14. Phe T, Thai S, Veng C, Sok S, Lynen L, Griensven JV. Risk factors of treatment-limiting anemia after substitution of Zidovudine for Stavudine in HIV-infected adult patients on antiretroviral treatment. *PLoS ONE*, 2013. 8(3): e60206.
15. Daminelli EN, Spada C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. (55 48). *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*.
16. Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitória M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient preference and adherence*. 2011;5:357–67.
17. Kenedi CA, Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS and behavior*. 2011 [cited 2013 Oct 20];15(8):1803–18.
18. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Efavirenz in the Therapy of HIV Infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 ; 6(1): 95–103.
19. Gazzard B, Balkin A, Hill A. Analysis of Neuropsychiatric Adverse Events During Clinical Trials of Efavirenz in Antiretroviral-Naive Patients: A Systematic Review. *AIDS Rev.* 2010;67–75.
20. EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 6.1, November 2012.
21. Prosperi MCF, Fabbiani M, Fanti I, Zaccarelli M, Colafigli M, Mondì A, et al. Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2012;

22. Regina M, Cardoso A. Gender differences among persons with HIV admitted to a university reference center in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2007; 23(11):2653–62.
23. Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, Vella S. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacological Research*. 2008; 58:173–82.
24. Ministério da Saúde. ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL : Coletânea de estudos do Projeto Atar. 2010.
25. Arribas JR, Eron J. Advances in antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 341–9.
26. Hanif H, Bastos FI, Bertoni N, Surkan PJ, Winch PJ, Kerrigan D. Individual and contextual factors of influence on adherence to antiretrovirals among people attending public clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health*; 2013;13(1):1.
27. Fonte: www.aids.gov.br. Acessado em 01/02/2013.
28. Lima DGL, Arruda EAG, Lima AJA, Oliveira BE, Fonteles MMF. Fatores determinantes para modificações da terapia antirretroviral inicial. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(2):222-228.
29. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Et al. Treatment Modification in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals Starting Combination Antiretroviral Therapy Between 2005 and 2008. *ARCH INTERN MED*. 2013;170(1):57–65.

11. ANEXOS

ANEXO I

FORMULARIO PARA COLETA DOS DADOS

FICHA: ____ DATA: ____/____/____

1. NOME DO PACIENTE: _____

2. PRONTUÁRIO: _____ 3. NASCIMENTO: ____/____/____ 4. SEXO: _____

5. INÍCIO DO TARV: ____/____/____ 6. Confirmação: () SIM () NÃO

7. Cor: () 8. Escolaridade: () 9. Ocupação: _____ 10. UF: ____/____

11. População específica: () SIM () NÃO Qual? _____

12. Possíveis formas de transmissão: (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)

13. PRIMEIRO TESTE HIV POSITIVO: ____/____/____

14. Uso de **álcool** antes da TARV: () SIM () NÃO (9) Durante TARV: () SIM () NÃO (9)15. Uso de **drogas** antes ou durante a TARV: () SIM () NÃO (9)

DROGAS	USO	FORMA DE USO	TEMPO DE USO	INTERROMPEU?
	(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (4) (5) (9)	_____ (9)	(1) Sim ____/____/____ (2) Não (9)
	(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (4) (5) (9)	_____ (9)	(1) Sim ____/____/____ (2) Não (9)
	(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (4) (5) (9)	_____ (9)	(1) Sim ____/____/____ (2) Não (9)

16. DOENÇAS E CONDIÇÕES CLÍNICAS antes do TARV: () SIM () NÃO (9)

Quais: _____

17. PROFILAXIA COM TARV: () SIM () NÃO (9)

MOTIVO: _____ PRESCRIÇÃO: ____/____/____

TARV: _____

18. MA ADESÃO: () SIM () NÃO Qual esquema? 1° () 2° () 3° () 4° () 5° ()

ESQUEMA TARV	PRESCRIÇÃO	DATA FINAL	RAZÃO DA TROCA
1°.	___/___/___	___/___/___	
2°.	___/___/___	___/___/___	
3°.	___/___/___	___/___/___	
4°.	___/___/___	___/___/___	

19. TOXICIDADE: () SIM () NÃO (9)

TOXICIDADE	DATA DE INÍCIO	FORMA DO DIAGNOST.	RESOLUÇÃO	DATA DA RESOLUÇÃO	DESFECHO
		(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (9)		(1)(2)(3)(4)(5) (6)(7)(9)
		(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (9)		(1)(2)(3)(4)(5) (6)(7)(9)
		(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (9)		(1)(2)(3)(4)(5) (6)(7)(9)
		(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (9)		(1)(2)(3)(4)(5) (6)(7)(9)
		(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (9)		(1)(2)(3)(4)(5) (6)(7)(9)
		(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (9)		(1)(2)(3)(4)(5) (6)(7)(9)

20. Doenças ou condições clínicas após o início do TARV: () SIM () NÃO (9)

DOENÇA	DATA DO DIAGNÓSTICO	DATA FINAL	FORMA DIAG	TRATAMENTO
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)
	___/___/___	___/___/___	(1) (2) (3) (4)	(1)(2)(3)(4)(5)(9)

21. Perda de seguimento clínico: () SIM () NÃO (9)

Data da última consulta: ___/___/___

ANEXO II**CODIGOS UTILIZADOS PARA O FORMULARIO (ANEXO I)**

Questao 7. Cor: 01- Branco; 02- Preto; 03- Pardo; 09. Ignorado

Questao 8. Escolaridade: 00- Analfabeto; 01- Ensino fundamental incompleto; 02- Ensino fundamental completo; 03- Ensino médio incompleto; 04- Ensino médio completo; 05- Ensino superior incompleto; 06- Ensino superior completo; 09- Ignorado

Questao 11. População especifica inclui: Travesti, Transexual, Homossexual, Profissional do sexo, Usuario de droga, Presidios, Hospital psiquiatrico, Morador de rua, etc.

Questao 12. Possiveis formas de transmissão: 01. Vertical; 02. Relação sexual somente com homem; 03. Relação sexual somente com mulher; 04. Relação sexual com homem e mulher; 05. Uso de drogas injetaveis; 06. Uso de hemoderivados; 07. Acidente com material biologico; 09. Ignorado.

Questao 15. Preenchimento da Tabela. Uso da droga: 01. Nunca usou; 02. Sem relato; 03. Usou antes do seguimento; 04. Usou durante o seguimento. Forma de uso: 01. Nunca usou; 02. Sem relato; 03. Endovenosa; 04. Inalatoria; 05. Oral; 09. Ignorado.

Questao 19. Preenchimento da Tabela. Forma do diagnostico: 01. Clinico; 02. Laboratorio/ Imagem; 03. Em investigação; 04. Sem informação. Resolução: 01. Cura/controlado; 02. Sem cura/ sem controle; 03. Morte/ perda de seguimento; 09. Sem informação. Desfecho: 01. Troca de medicamento/esquema; 02. Suspensão temporaria do esquema; 03. Sequela; 04. Internação; 05. Cirurgia ambulatorial; 06. Obito decorrente da toxicidade; 07. Sem desfecho grave; 09. Ignorado.

Questao 20. Preenchimento da Tabela. Forma do diagnostico: 01. Presuntivo; 02. Definitivo; 03. Relato do paciente; 09. Sem informação. Tratamento: 01. Tratou e respondeu; 02. Tratou e não respondeu; 03. Não tratou; 04. Tratou e resposta ignorada; 05. Doença cronica; 09. Ignorado.

ANEXO III

PARECER DO COMITE DE ETICA E PESQUISA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
 MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
 IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Padre Fajó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde
 Cep: 40.110-170 – Salvador-Bahia telef.: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepmco.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 014/2009

Registro CEP. 023/09 (Este número, bem como o do Parecer acima, devem ser citados nas correspondências referentes a este projeto)

Título do Projeto. “Estudo dos agravos à saúde decorrente do uso de medicamento anti-retrovirais em pessoas vivendo com HIV/Aids, atendida em serviço de referência de cinco cidades brasileiras: 2003-2008”

Patrocínio/Financiamento. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científica e Tecnológico-CNPq, Institucional. Orçamento adequado.

Pesquisador Responsável. Professor, Doutor, **Carlos Roberto Brites Alves.** “Curriculum Vitae” anexo, referencial.

Instituição. Serviço de Infectologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia.

Área do Conhecimento. Ciência de Saúde, Medicina, 401; Nível Preventivo P; Grupo III

Objetivo(s) Geral. Estimar a frequência de eventos graves e que motivam a troca de medicamento/esquemas terapêuticos relacionados à toxicidade dos ARV; os fatores associados à sua ocorrência e as consequências para a saúde de pessoas vivendo com HIV e AIDS.

Objetivo(s) Específico. a) Descrever a ocorrência dos eventos graves e que motivam a troca de medicamento /esquemas terapêuticos devido as toxidades do medicamento ARV, estimando sua frequência e o tempo para a ocorrência, em um periodo de até cinco anos após o inicio do tratamento medicamentoso. b) Analisar as diferenças observadas entre a toxicidade relacionadas aos medicamentos, classes e esquemas que possuem indicação de uso similar no consenso brasileiro, considerando esquemas iniciais e o subsequente. c) estudar os fatores ao aumento de risco de ocorrência de eventos graves e que motivaram a troca de medicamento/esquemas terapêuticos, considerando características epidemiológicas, sócio-demograficas e clinicas de pessoas vivendo com HIV. d) Analisar as diferencias existentes na ocorrência de eventos relacionadas à toxicidade dos ARV em serviços de deferentes regiões do Pais (Sul, Sudeste e Nordeste).



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde
 Cep: 40.110-170 – Salvador-Bahia telef.: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepimco.ufba.br

Comentários. O projeto tem por finalidade estudar a ocorrência de eventos adversos associados ao uso de anti-retrovirais, em uma amostra composta aproximadamente de 4.490 pessoas vivendo com HIV e serão estimadas as frequências dos eventos graves e dos fatores epidemiológicos, sócio-demográficos, comportamentais e clínicos associados à ocorrência dos mesmos e o impacto na saúde de pessoas com HIV e AIDS, com ênfase para a descrição das situações de troca de medicamentos/esquemas terapêuticos, internações, incapacidade, seqüela e óbito. Será priorizada a análise dos medicamentos e esquemas mais utilizados, no País, dentre aqueles que, atualmente, são oferecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento destes pacientes, com exclusão de gestantes. A base de dados será constituída utilizando-se o programa EpiData 3.2 e análise estatística realizada no software STATA 10.0. O estudo contribuirá para o aprimoramento de uma política de uso racional de medicamentos anti-retrovirais (ARV), subsidiando o Ministério da Saúde na elaboração do consenso terapêutico, de forma a orientar a decisão dos profissionais de saúde na prescrição de tratamento mais efetivos/eficazes, com menor grau de toxicidade e adequados ao perfil epidemiológico e clínico de pessoas vivendo com HIV. Contribuirá também para a organização de serviços de saúde especializados no tratamento dos agravos decorrentes da toxicidade. Protocolo multicêntrico, 08 (oito) relacionados, de coorte retrospectiva, limitado ao período compreendido entre Janeiro de 2003 a Dezembro de 2008 inclusive, será desenvolvido nos serviços de referência eleitos nas cidades de Fortaleza, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo. Compõem esta proposição, essencialmente, a Justificativa, a Metodologia, o Cronograma e a Bibliografia extensa e atualizada, além da minuciosa “relação dos eventos padrões para análise de toxicidade de medicamentos ARV”, tudo procedente e dentro das normas vigentes para estas pesquisas.

Comentários. Inexiste “**Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido**” (TCLE) face à natureza da pesquisa. As fontes referidas para colheita de dados são de uso rotineiro do Pesquisador, com automática proteção pessoal da confidencialidade, circunstância que fica ressaltada. **Protocolo aprovável.**

Aprovado.

Salvador, 25 de Março de 2009

Antônio dos Santos Barata
 Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barata,
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).