



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

Curso de Graduação em Farmácia



Raian Lopes Furtado

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS
ANTIRRETROVIRAIS PADRONIZADOS PELA RELAÇÃO NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ESSENCIAIS**

Ouro Preto

2017

Raian Lopes Furtado

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS
ANTIRRETROVIRAIS PADRONIZADOS PELA RELAÇÃO NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ESSENCIAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro
Preto, como requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Farmácia

Orientadora: Andrea Grabe Guimarães

Área de Concentração: Farmacologia

Ouro Preto

2017

F992a Furtado, Raian Lopes

Avaliação da segurança terapêutica de fármacos antirretrovirais padronizados pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais [manuscrito]. /Raian Lopes Furtado. – 2017.

57p.: il.; quadros.

Orientador: Prof. Dr. Andrea Grabe Guimarães.

Monografia (Graduação) - Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Medicamentos. 2. Segurança terapêutica. I. Guimarães, Andrea Grabe. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 615.2



TERMO DE APROVAÇÃO

Avaliação da segurança terapêutica de fármacos antirretrovirais padronizados pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **RAIAN LOPES FURTADO**, matrícula 10.1.2072 em 23 de agosto de 2017, e aprovado pela comissão examinadora:

Andrea G. Guimarães

Profa. Dra. Andrea Grabe Guimarães
DEFAR/EF-UFOP, orientadora

Carla Serra

Profa. Dra. Carla Penido Serra Araújo
DEFAR-EF-UFOP

Simone Rezende

Profa. Dra. Simone Aparecida Rezende
DEACL-EF-UFOP

*Dedico este trabalho à minha mãe, Lúcia, a pessoa mais importante da minha vida e a que
mais torce por mim*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de chegar ao fim desta jornada, ainda que em meio a adversidades, mas com a certeza de que o caminho foi trilhado da melhor forma e com o máximo de aprendizado adquirido possível.

Aos meus pais, Humberto e Lúcia, pelo amor incondicional, fundamental para que esta caminhada fosse concluída.

Às minhas avós, Geralda e Licéia, que não estão mais aqui, mas que eu tenho certeza de que onde estão ainda torcem por mim.

À Jéssikinha, Mila, Fran, Weilher, Bárbara, Larys e Izamara, por sempre me apoiarem e me ajudarem a erguer a cabeça, ainda que nos momentos mais difíceis.

Ao Heyder, Lucas e Christian, que ainda sendo a minha última “família” de Ouro Preto, foram a melhor de todas.

À Carla e Simone, pelo ensino de qualidade e por se importarem de verdade com seus alunos.

À Andrea Grabe Guimarães, por ser a melhor e mais paciente orientadora do mundo, que me ajudou a passar por esta fase difícil que é a elaboração de um trabalho de conclusão de curso.

*“Um dos segredos mais
profundos da vida é que tudo o que realmente vale a pena fazer é o que fazemos pelos
outros.”*

Lewis Carrow

RESUMO

Os avanços na terapêutica da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desde sua descoberta, na década de 1980, até os dias atuais são relevantes e de impacto positivo para os pacientes. A terapia antirretroviral é composta, em geral, por três fármacos de uso crônico, que são passíveis de causarem efeitos adversos graves, que comprometeriam a vida do paciente, isto justifica a elaboração de estudos sobre segurança farmacoterapêutica, acerca da atual Terapia Antirretroviral (TARV), de modo a alertar em quais circunstâncias um determinado fármaco poderá causar risco ao paciente. Assim o presente estudo realizou uma revisão bibliográfica integrativa sobre o tema e descreveu, a partir da literatura primária, acerca da segurança terapêutica dos principais associações utilizadas no Brasil. Investigar, a partir de revisão bibliográfica, os efeitos adversos já descritos de medicamentos antirretrovirais, utilizados em suas respectivas doses terapêuticas e relacionar os efeitos adversos já descritos com parâmetros fisiológicos, como sexo, idade e estado imune, explicitando quando determinado fármaco deve ser evitado ou usado com cautela. Para a descrição das informações encontradas foi realizada classificação dos fármacos antirretrovirais quanto à segurança farmacoterapêutica, de acordo com o padrão de efeitos adversos sob os sistemas hepático, renal, cardiovascular e nervoso.

Palavras chave: “terapia antirretroviral”, “segurança farmacoterapêutica”, “efeitos adversos”, “hepatotoxicidade”, “nefrotoxicidade”, “cardiotoxicidade”, “neurotoxicidade”;

ABSTRACT

Advances in the therapy of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) since its discovery in the 1980s to the present day are relevant and of positive impact for those infected by the HIV virus, its causative agent. Antiretroviral therapy is generally composed of three drugs, such drugs are for chronic use, that could the patient's life, and are likely to cause serious adverse effects that would compromise the patient's life, therefore studies on pharmacotherapeutic safety are justifiable, about the current ART, in order to alert in which circumstances a particular drug may cause risk to the patient. Thus, the present study seeks to carry out an integrative bibliographic review on the subject and to describe, from the primary literature, about the therapeutic safety of the main antiretroviral drug associations used in Brazil. To investigate, from a bibliographic review, the already described adverse effects of antiretroviral drugs, used in their respective therapeutic doses, and to relate the adverse effects already described with physiological parameters, such as sex, age and immune status, explaining when a particular drug should be avoided or used with caution. The classification of antiretroviral drugs for pharmacotherapeutic safety was made according to the pattern of adverse effects under the hepatic, renal, cardiovascular and nervous systems.

Key Words: *“antirretroviral therapy”, “safety”, “adverse effects”, “hepatotoxicity”, “nephrotoxicity”, “cardiotoxicity”, “neurotoxicity”.*

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Listagem dos artigos que abordaram a Hepatotoxicidade de Antirretrovirais, p. 32.

Quadro 2 – Listagem dos artigos que abordaram a Nefrotoxicidade de Antirretrovirais, p. 34.

Quadro 3 – Listagem dos artigos que abordaram a Cardiotoxicidade de Antirretrovirais, p. 37.

Quadro 4 – Listagem dos artigos que abordaram a Neurotoxicidade de Antirretrovirais, p. 41.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ABC	Abacavir
ATZ	Atazanavir
AZT	Zidovudina
ddI	Didanosina
DRC	Doença Renal Crônica
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INTR	Inibidor Nucleosídico da Transcriptase Reversa
INNTR	Inibidor Não Nucleosídico da Transcriptase Reversa
IP	Inibidor de Protease
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
NVP	Nevirapina
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/Aids
RAL	Raltegravir
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral

TDF Tenofovir Disoproxil Fumarato

TFGe Taxa de Filtração Glomerular Estimada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo Geral.....	15
2.2	Objetivos específicos.....	15
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1	Antecedentes Históricos da Infecção por HIV e Dados Epidemiológicos.....	17
3.2	Estrutura e Replicação do Vírus HIV.....	18
3.3	Resposta Imune ao Vírus.....	19
3.4	Diagnóstico da Infecção pelo HIV.....	20
3.5	Tratamento da Infecção pelo HIV.....	21
3.6	Segurança Farmacoterapêutica.....	22
4	METODOLOGIA.....	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1	Hepatotoxicidade.....	27
5.1.1	Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa.....	28
5.1.2	Inibidores de Protease.....	29
5.2	Nefrotoxicidade.....	29
5.2.1	Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa.....	30
5.2.2	Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa.....	31
5.2.3	Inibidores de Protease.....	31
5.3	Cardiotoxicidade.....	32
5.3.1	Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa.....	33
5.3.2	Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa.....	34
5.3.3	Inibidores de Protease.....	35
5.4	Neurotoxicidade.....	35
5.4.1	Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa.....	37
5.4.2	Inibidores de Integrase.....	38
6	CONCLUSÃO.....	41
7	REFERÊNCIAS.....	43

ANEXO – Lista de Fármacos Antirretrovirais padronizados pela RENAME

1 INTRODUÇÃO

Os avanços na terapêutica da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desde sua descoberta, na década de 1980, até os dias atuais são relevantes e de impacto positivo para os pacientes. O que era a princípio uma doença de prognóstico ruim para os pacientes que recebiam o diagnóstico, hoje trata-se de uma condição em que tais pessoas são chamadas de “Pessoas que vivem com HIV/AIDS” (PVHA). Tal fato que se deu graças ao surgimento da Terapia Antirretroviral de Alta Atividade (TARV), que consiste na administração diária de três fármacos antirretrovirais a todos os pacientes diagnosticados com o vírus, segundo protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas específicos, visando a redução da morbimortalidade associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (BRASIL, 2015).

As descobertas acerca da estrutura, patogenia e ciclo de replicação virais permitiram às grandes indústrias farmacêuticas o desenvolvimento de fármacos eficazes em controlar a proliferação viral e assim reestabelecer a contagem de linfócitos TCD4 no organismo dos pacientes infectados pelo HIV. Tal feito permitiu a redução da incidência de infecções oportunistas, marcantes na AIDS, e a melhoria na qualidade de vida desses indivíduos. Atualmente a detecção do HIV permite o imediato tratamento que garante a carga viral em níveis reduzidos, fato que também reduz a quantidade de mediadores inflamatórios circulantes e, conseqüentemente, diminui a incidência de sintomas associados à AIDS, como demência, danos cardiovasculares e neuropatia periférica (BRASIL, 2015).

Atualmente a TARV é iniciada mesmo que o paciente apresente valores séricos de Linfócitos TCD4 superiores a 500 células/ μ l de sangue. A terapia inicial preconizada pelo Ministério da Saúde e por diretrizes internacionais consistia, até pouco tempo, na associação de dose fixa de três fármacos em um único comprimido, permitindo a administração uma vez ao dia, sendo 300 mg de Lamivudina (3TC), 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e 600 mg de Efavirenz (EFV). Tal esquema permitia maior potência contra o HIV, perfil favorável contra a resistência viral, eficácia também contra os Vírus das Hepatites B e C (HBV e HCV) e compatibilidade entre os três princípios-ativos, o que permite serem inseridos em comprimido único, contribuindo para aumentar a adesão ao tratamento, por parte das PVHA. Entretanto, segundo a Nota Informativa 007/2017, publicada pelo Ministério da Saúde em Março de 2017, o Dolutegravir (DTG), medicamento inibidor de integrase do HIV, foi recentemente incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e passou a ser recomendado como

tratamento inicial, substituindo o EFV no esquema tríplice. Tal fato é justificado alta potência, alta barreira genética contra a resistência viral, sendo tal relacionada quanto a quantidade de mutações necessária para que o vírus seja resistente a determinado medicamento, administração em dose única diária e efeitos adversos menos incidentes, desse modo associado ao tratamento mais eficaz e seguro. (BRASIL, 2017).

Como a terapia antirretroviral é composta, em geral, por três medicamentos, sendo pelo menos 20 fármacos padronizados pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e assim incorporados ao SUS, e sua prescrição deve seguir protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Tais medicamentos se incluem no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e, portanto, todos são custeados única e exclusivamente pelo Ministério da Saúde. Como, além do dito previamente, tais fármacos são de uso crônico, se possível por toda a vida do paciente, e são passíveis de causarem efeitos adversos graves, que comprometeriam a vida do paciente, justifica-se a elaboração de estudos sobre segurança farmacoterapêutica, acerca da atual TARV, de modo a ressaltar até que ponto ou em quais circunstâncias um determinado fármaco poderá causar risco à segurança do paciente. Assim ressalta-se a importância do presente estudo, que busca sintetizar informações baseadas em evidências clínicas, compiladas a partir de pesquisas com diferentes metodologias, de modo permitir uma prática assistencial segura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever, a partir da literatura primária, a segurança terapêutica dos principais fármacos antirretrovirais utilizados no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar, a partir de revisão bibliográfica, os efeitos adversos relacionados à hepatotoxicidade de medicamentos antirretrovirais, utilizados em suas respectivas doses terapêuticas.
- Investigar, a partir de revisão bibliográfica, os efeitos adversos relacionados à nefrotoxicidade medicamentos antirretrovirais, utilizados em suas respectivas doses terapêuticas.
- Investigar, a partir de revisão bibliográfica, os efeitos adversos relacionados à cardiotoxicidade medicamentos antirretrovirais, utilizados em suas respectivas doses terapêuticas.
- Investigar, a partir de revisão bibliográfica, os efeitos adversos relacionados à neurotoxicidade medicamentos antirretrovirais, utilizados em suas respectivas doses terapêuticas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Antecedentes Históricos da Infecção por HIV e Dados Epidemiológicos

Em 1981, nos Estados Unidos, foi relatado por Michael Gottlieb e colaboradores a incomum ocorrência conjunta de pneumocistose por *Pneumocystis carinii*, extensa candidíase mucosa, infecção por Citomegalovírus e Sarcoma de Kaposi em associação à deficiência de Linfócitos TCD4, em pacientes do gênero masculino, moradores da cidade de Los Angeles. A ausência de histórico anterior de infecções recorrentes e de doenças neoplásicas linfoproliferativas sugeriu que o comprometimento imunológico não foi proveniente de herança congênita e sim adquirido. A baixa contagem de linfócitos TCD4 e o desconhecimento de toxinas ou microrganismos que a causassem permitiu a formulação da hipótese de que um vírus com tropismo por linfócitos estaria envolvido no mecanismo da imunodeficiência. Como a ocorrência de coinfeções fúngicas, bacterianas e virais em associação à depleção de linfócitos TCD4 foi observada inicialmente em pacientes com vida sexual ativa, sem parceiros fixos, nem relatos de relações sexuais utilizando preservativos suspeitou-se que a nova doença fosse sexualmente transmissível.

Luc Montangier e Françoise Barre-Sinoussi conseguiram isolar pela primeira vez o retrovírus (BARRÉ-SINOUSSE et al. 1983), que a princípio foi classificado na mesma família do *Human T-Lymphotropic Virus* (HTLV), vírus com alto potencial mutagênico responsável pelo Linfoma de Células T (POPOVIC, M. et al., 1984). Posteriormente o vírus foi renomeado de *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), e a doença que ele causava foi denominada *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS) (MICHALANY et al. 1987). No Brasil os primeiros casos de AIDS foram observados em 1982, sendo que o primeiro isolamento do HIV ocorreram em 1987 (GALVÃO-CASTRO, et al. 1987).

Quanto à chegada do vírus no Brasil, supõe-se que o mesmo tenha entrado no país através do Porto de Santos. Dados epidemiológicos publicados pelo Ministério da Saúde em 2016, provenientes de notificações compulsórias no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) mostram que de 1980 a junho de 2016 foram notificados 842.710 casos de infecção pelo HIV e que uma média de 41,1 mil novos casos foi detectada a cada ano, nos últimos cinco anos. A maior parte dos casos de diagnóstico de infecção pelo HIV até 2016 foram da Região Sudeste, porém, quando usa-se o indicador de taxa de detecção por 100.000 habitantes, verifica-se que a Região Sul é a que possui a maior taxa de detecção, com 27,9 casos/100 mil habitantes. Tais dados refletem que o Sudeste, por representar a região com maior parte da população brasileira, naturalmente é a região com o maior número de PVHA. No

entanto a região em questão vem apresentando nos últimos dez anos uma tendência de redução no número de novos casos. Em 2006 a taxa de detecção foi de 23,5 casos/100 mil habitantes, passando para 18,0 casos/100 mil habitantes, de 2006 a 2015 o que significa uma queda de 23,4%. As regiões Nordeste e Norte apresentam uma tendência de crescimento da taxa de detecção: em 2006, as respectivas taxas foram de 11,2 e 14,9 casos/100 mil habitantes, enquanto, em 2015, as taxas foram de 15,3 e 24,0 casos/100 mil habitantes, respectivamente, o que representou um aumento respectivo de 37,2% e 61,4% (BRASIL, 2016). Entretanto, a notificação compulsória de casos de infecção por HIV ainda é recente, o que dificulta uma análise epidemiológica mais rigorosa quanto às propensões futuras da infecção no âmbito nacional.

3.2 Estrutura e Replicação do Vírus HIV

O HIV é um lentivírus esférico pertencente à família *Retroviridae*, que possui aproximadamente 120 nm de diâmetro. Seu genoma é composto por duas moléculas de RNA de fita simples, revestidos por um nucleocapsídeo composto pela proteína p24. No cerne do nucleocapsídeo encontram-se as três enzimas virais: Integrase, Protease e Transcriptase Reversa. Externamente ao nucleocapsídeo existe uma membrana, denominada matriz proteica, composta pela proteína p 17. As outras estruturas do vírus são uma bicamada lipídica, na qual estão inseridas as glicoproteínas gp 120 e gp 41, que compõem o envelope proteico (BOUR; STREBEL, 2000).

A entrada do vírus na célula hospedeira se dá por três etapas: a ligação com o receptor no linfócito TCD4 e outras células, a interação com co-receptor e a fusão. A princípio a gp120 viral interage com o receptor CD4 de linfócitos T, macrófagos, células dentríticas ou células da Glia, em seguida há interação do complexo gp120-CD4 com os co-receptores de quimiocinas CXCR4 e CCR5 e, por fim, a gp 41 media a fusão entre as bicamadas lipídicas do vírus e da célula hospedeira, liberando o vírus no citosol. Subsequentemente a matriz proteica e o nucleocapsídeo são lisados, liberando o RNA viral e suas enzimas no interior da célula hospedeira. O RNA viral é convertido em uma molécula de DNA com aproximadamente 10000 pares de base pela enzima viral transcriptase reversa, em seguida ele é levado ao núcleo, onde se integra ao genoma celular, com o auxílio da enzima viral Integrase, para depois ser transcrito, pela RNA polimerase celular, e traduzido em polipeptídeos pelos ribossomos da célula hospedeira. Os polipeptídeos sintetizados são ENV, GAG e GAG-POL, que requerem da ação da protease viral para serem clivados dando origem a todas as proteínas estruturais e enzimas virais. Após a síntese e clivagem do polipeptídeo viral, as estruturas virais migram para próximo

da membrana plasmática da célula, onde gp 120 e gp 41 se ancoram na membrana, a matriz proteica envolvendo o nucleocapsídeo se aproxima dessa mesma região celular e, em seguida, o vírus se externaliza levando consigo uma bicamada lipídica, de origem da célula hospedeira para, posteriormente, ser liberado no corpo do organismo hospedeiro, livre para infectar outras células e reiniciar o ciclo viral (TEIXEIRA, 2010).

3.3 Resposta Imune ao Vírus

A transmissão do HIV pode ocorrer por meio de contato com secreções genitais, por exposição materno-fetal, ou por inoculação percutânea. A infecção pelo HIV geralmente se inicia nas células dendríticas da mucosa genital, sendo denominadas células apresentadoras de antígeno, as quais tendem a migrar para os tecidos linfóides, para interagir com outras células do sistema imune. Ao perderem o *Human Leucocitary Antigen 1* (HLA-1) elas são destruídas pelas Células *Natural Killer* (NK), que também podem produzir CC-Quimiocinas, ligantes endógenos do receptor de quimiocina CCR5, requerido para a entrada do vírus nas células, e assim impedir a infecção de novas células. Fatores solubilizantes de antígenos, como os do Sistema do Complemento, também podem atuar no sentido de reduzir a proliferação viral e a infecção de novas células. No mais, ao migrarem para os tecidos linfóides as células dendríticas podem permitir a disseminação do vírus, que tem tropismo por linfócitos TCD4, permitindo que o RNA viral esteja detectável no plasma dentro de três semanas, a ponto de atingir um nível de milhões de cópias por mililitro de sangue e, em seguida, reduzir ao longo de meses, a um nível estacionário (SHAWN; HUNTER, 2012). Dentro de duas semanas após a detecção da carga viral no plasma, pode-se quantificar anticorpos contra o envelope viral (gp41). Em aproximadamente doze semanas após a infecção os anticorpos conseguem neutralizar boa parte dos vírus detectados no plasma, a ponto de reduzir a carga viral, que pode permanecer estável por anos. A ausência de capacidade revisora, por parte da transcriptase reversa, em associação com a extensa variabilidade do gene *env*, responsável pela codificação de proteínas do envelope proteico viral, permite a produção de novos vírus com proteínas do envelope mutadas, que não são reconhecidas pelos anticorpos anti-HIV. Assim, novos vírus passam a ser selecionados ao longo do tempo, caracterizando o descontrole da infecção, com níveis elevados de carga viral, contagem de linfócitos TDC4 inferior a 200 células por microlitro de sangue e aparecimento dos sintomas da AIDS, caracterizados por uma alta susceptibilidade a infecções por outros microorganismos (MC MICHEAL; DORRELL, 2009).

3.4 Diagnóstico da Infecção pelo HIV

O diagnóstico da infecção por HIV pode ser obtido por métodos qualitativos e/ou quantitativos que permitam identificar a presença de anticorpos anti-HIV, proteínas ou material genético virais em fluidos corporais (soro) do paciente infectado. Os avanços nos testes de HIV têm benefícios tanto para o paciente quanto para a saúde pública. O diagnóstico preciso e precoce permite que se tenha o cuidado e o tratamento necessários, além de propiciar o monitoramento da eficácia da terapia antirretroviral. Os testes também são importantes para se fazer estudos epidemiológicos populacionais e, assim, permitir a adoção de políticas de saúde adequadas visando a prevenção da infecção e o tratamento dos pacientes soropositivos, de modo que esses não venham a desenvolver AIDS. O desenvolvimento da doença implica em risco para a segurança do paciente e mais gastos com tratamentos, por parte do sistema público de saúde. Um dos problemas dos testes diagnósticos de HIV sempre foi a chamada janela diagnóstica, que é entendida como o espaço de tempo entre a infecção viral e a sua detecção por métodos diagnósticos. Porém, hoje em dia, com testes realizados por Western Blott ou Imunoensaio ELISA de quarta geração diminuiu-se a janela diagnóstica para uma média de três e duas semanas, respectivamente, após a infecção. O teste ELISA consiste na detecção de anticorpos, no soro, contra a proteínas gp 120, gp 24 e gp41. Os antígenos encontram-se retidos em placa, onde se adiciona o soro do paciente, logo após a placa é lavada, é adicionado o anti-anticorpo específico conjugado com uma enzima (por exemplo peroxidase). A placa é novamente lavada e é adicionado um cromógeno (ácido 5-aminosalicílico, por exemplo) substrato (peróxido de hidrogênio) da enzima conjugada. A leitura da transmitância da solução quantifica de modo sensível os anticorpos anti-HIV presentes na amostra. Os testes de Western Blott são específicos para a detecção de anticorpos anti-HIV, ao se usar uma membrana de nitrocelulose com proteínas virais adsorvidas a ela, que é tratada com o soro do paciente, lavada, adicionada anti-anticorpo conjugado com enzima, lavada novamente e por fim se tem a adição de um cromógeno que é clivado pela enzima conjugada, formando produto corado e assim permitindo a visualização de cor e a observação de qual tipo de anticorpo anti-HIV está presente na amostra de soro do paciente (LAMPEJO; PILLAY, 2013)

Atualmente os testes de pesquisa de anticorpos anti-HIV evoluíram a ponto de poderem ser feitos por meio de testes rápidos, sendo esses ensaios de imunocromatografia de placa, previamente sensibilizada com proteínas virais, permitindo formação de cor caso entre em contato com amostras de sangue ou saliva com anticorpos anti-HIV (WEBBER et al. 2000). Tais testes permitem o diagnóstico rápido, em cerca de trinta minutos e, hoje em dia, são de

venda livre em drogarias. O primeiro teste foi registrado pela Anvisa em Maio deste ano e a possibilidade de registro de tal teste surgiu em 2015, quando a Anvisa regulamentou o tema por meio da RDC 52/2015.

3.5 Tratamento da Infecção pelo HIV

Na década de 80, quando se identificaram os primeiros casos de AIDS, o seu tratamento consistia em grupo de apoio para os pacientes, livre acesso a hospitais e tratamento das infecções microbianas. O uso de medicamentos antirretrovirais se iniciou com o intuito de impedir a replicação viral e as manifestações dos sintomas da doença no ano de 1987, quando a *Food and Drugs Administration* (FDA) liberou a comercialização da Zidovudina (AZT), um análogo de nucleosídeo pirimidínico que age como inibidor da Transcriptase Reversa, usado com o intuito de reduzir a carga viral plasmática e assim permitir o aumento da contagem de Linfócitos TCD4. Apesar de possuir significativa toxicidade à medula óssea, a Zidovudina possui benefícios no tratamento do HIV, como redução da concentração de p24 no Líquido Cerebrospinal e o aumento transitório na contagem de Linfócitos TCD4. Após a liberação da Zidovudina, outros Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INTR) foram liberados para a comercialização, dentre eles Didanosina (ddl), Zalcitabina (ddC), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC), Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e, por fim em 2003, Emtricitabina (FTC) (CIHLAR; RAY, 2010).

Em 1995, a partir do conhecimento da estrutura tridimensional da Protease do HIV, a FDA liberou a comercialização do Saquinavir, o antirretroviral protótipo da classe dos Inibidores de Protease (IP), que atua bloqueando o sítio ativo da enzima, de modo a impedir a clivagem do polipeptídeo viral e, conseqüentemente, impedindo a síntese das proteínas virais e de novos vírus. Ao longo dos anos, observou-se e documentou-se a base genética para resistência aos Inibidores de Protease por parte do HIV, sendo essa adquirida tanto por baixa adesão ao tratamento, devido ao alto número de comprimidos a serem ingeridos por dia, como pela baixa biodisponibilidade dos fármacos. Com o intuito de simplificar o tratamento e reduzir a incidência de resistência por parte do HIV, foi criada a segunda geração de fármacos da classe, dentre eles o Ritonavir e o Lopinavir, medicamentos com maior biodisponibilidade, que por isso atingem o plasma em maiores concentrações, e que exigem maior número de mutações no genoma viral para que se observe resistência a eles. Posteriormente, tomando como base os pacientes em tratamento, observou-se que a combinação de três fármacos antirretrovirais seria mais eficaz em reduzir a replicação viral e a indução de resistência viral. E essa nova combinação passou a ser chamada de Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (*Highly Active*

Antiretroviral Therapy – HAART), que passou a ser usada pela associação de dois INTR e um IP. (WENSING; VAN MAARSEVEEN; NIJHUIS, 2010).

Em 1998, começou a ser usada na Terapia Antirretroviral uma nova classe de medicamentos. Com o Efavirenz (EFV) surgiram os Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INNTR), que atuam bloqueando tal enzima e, portanto, impedindo a transcrição reversa e a replicação viral. Apesar de gerar excelentes resultados de redução da carga viral, tal fármaco possui efeitos adversos e está relacionado com casos de resistência viral, o que estimulou os pesquisadores a buscarem novos fármacos para a classe, de modo a reduzir efeitos adversos e resistência induzida. Recentemente Efavirenz fazia parte da primeira linha de tratamento no Brasil, em uma associação de dose fixa, junto com Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato, por se tratar de uma formulação com dose única diária e com menos efeitos adversos que as combinações com Inibidores de Protease (BASTOS et al. 2016).

O Raltegravir foi o primeiro fármaco da classe dos Inibidores da Integrase a ser lançado. Ele atua impedindo a enzima viral Integrase de transferir a cadeia do DNA viral, sintetizado por transcrição reversa, para o DNA da célula hospedeira, impedindo assim a replicação viral. Tal fármaco apresentou baixa toxicidade, mesmo em casos de coinfeção ou gravidez, além disso provou ser eficaz na forma de dose única diária, o que permite uma maior adesão ao tratamento por parte do paciente, por se tratar de um esquema posológico mais simples. Por não se tratar de substrato, indutor ou inibidor das enzimas do Citocromo P450 (CYP450), o Raltegravir tem poucas chances de interações medicamentosas (COCOHOBA; DONG, 2008).

Os Inibidores de Fusão são uma das classes mais novas de antirretrovirais. Eles atuam se ligando à proteína p24 e impedindo a fusão do vírus com a célula, como a Enfuvirtida,. Estudos confirmam que a Enfuvirtida possui atividade contra vírus resistentes a todos outros antirretrovirais, o que o permite ser usado em caso de falhas terapêuticas. A mais recente classe de antirretrovirais é a dos antagonistas de correceptor que se liga ao receptor de quimiocinas CCR5 e impede a interação entre tal receptor e o complexo gp120-CD4, como o Maraviroque. Já se tem mecanismos de resistência associados ao uso do Maraviroque, sendo o mecanismo mais comum, o do complexo g120-CD4 se ligar ao receptor de quimiocinas CXCR4, em vez do CCR5, e assim ser resistente ao mecanismo de ação do fármaco. (KITCHEN et al. 2008, KRAMER et al. 2012).

3.6 Segurança Farmacoterapêutica

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), Reações Adversas a Medicamentos são quaisquer eventos, nocivo ou não-intencional, ocorrentes em decorrência ao uso de

medicamentos, em doses terapêuticas usadas em humanos, com a finalidade diagnóstica, profilática ou terapêutica (WHO, 1972). A prática clínica nos Estados Unidos mostra que reações adversas a medicamentos são muito comuns no dia a dia e geram um gasto estimado anual de 76,6 bilhões de dólares por ano com o tratamento ambulatorial de morbi-mortalidade associada ao uso de medicamentos (JOHNSON; BOOTMAN, 1995), o que justifica a realização de estudos relacionados à segurança farmacoterapêutica. As origens de tais estudos são baseadas em observações de que órgãos vitais e suas funções podem ser alvos toxicológicos, em pacientes expostos a novos fármacos, e que as funções de órgãos afetados por fármacos não são tão facilmente identificados em ensaios clínicos. Hoje em dia sabe-se a importância de se realizar estudos que investiguem o potencial de efeitos adversos causados nas doses terapêuticas, inclusive a importância de avaliar toxicidade após exposição repetitiva a novos fármacos (BASS; KINTER; WILLIAMS, 2004).

Segundo o estudo australiano de Roughead e cols (1998), que analisou artigos publicados de 1988 a 1996 sobre a causa de admissões hospitalares em todo o país, de 2,4% a 3,6% de todas as internações hospitalares foram relacionadas a medicamentos, de 6% a 7% das admissões de emergência e de 15% a 22% de todas as admissões de emergência entre os idosos foram relacionadas à medicamentos. Entre 32% e 69% das internações relacionadas a reações adversas a medicamentos foram relatadas como definitivamente ou possivelmente evitáveis. O envelhecimento das pessoas vivendo com HIV/AIDS também contribui para o aumento da importância de estudos de segurança farmacoterapêutica, já que interações medicamentosas entre a TARV e medicamentos usados para tratar as comorbidades advindas da senescência, dentre elas as doenças cardiovasculares, podem ser potencialmente perigosas e potencialmente fatais (TSENG, A., *et al* 2014). Tais fatos também ressaltam a importância de estudos que visem revisar os principais efeitos adversos dos medicamentos, afim de permitir a prescrição de forma mais segura e de facilitar a detecção precoce de efeitos adversos, de modo a evitar prejuízos para a saúde e segurança do paciente.

4 METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi adaptada a partir da descrita por Whitemore e Knafl (2005), que dissertaram acerca de revisões integrativas. Tal tipo de estudo tem como objetivo permitir a prática assistencial baseada em evidências, pois nele são aceitos como resultados artigos referentes a relatos de caso e opinião de especialistas, tais artigos têm grau de evidência científica inferior aos ensaios clínicos, porém contém informações relevantes referentes ao tema, feito que revisões sistemáticas não permitem. Assim é permitido sintetizar informações a partir de pesquisas disponíveis sobre determinado tema, o que é assegurado por incluir pesquisas com diferentes metodologias em seu trabalho, assegurando diferentes pontos de vista ao leitor.

Para atender ao objetivo do presente trabalho foi inicialmente realizada revisão bibliográfica em três bases de dados: PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/eutils/periodicals.capes.gov.br/pubmed>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/eutils/periodicals.capes.gov.br/>) e Scielo (<http://www.scielo.org/php/index.php>). Foram obtidos nestas bases de dados primárias, as informações a partir de artigos científicos publicados em periódicos indexados a respeito da segurança terapêutica dos fármacos antirretrovirais padronizados na Relação Nacional de medicamentos essenciais (RENAME) e de suas principais associações utilizadas no tratamento da infecção pelo HIV no Brasil. Foram utilizadas como palavras-chave os unitermos “antiretroviral therapy”, “safety”, “adverse effects” e “toxicity” isolados ou em combinação com todos os nomes das classes de fármacos antirretrovirais dos fármacos avaliados, como “nucleoside reverse transcriptase inhibitor”, “non nucleoside reverse transcriptase inhibitor”, “protease inhibitor”, “integrase inhibitor”, “maraviroc”, “enfuvirtide”, e ainda restringindo aos estudos em humanos. A revisão foi realizada no período de junho de 2016 a maio de 2017. Foram utilizados apenas artigos com data de publicação a partir de 2007 (10 anos antes do início deste trabalho), tal critério pode ser considerado como de inclusão, ou de exclusão, a partir do momento em que determinados artigos não podem fazer parte deste estudo por serem demasiado antigos para se enquadrarem neste critério.

A partir das revisões realizadas, os artigos encontrados foram avaliados e organizados em grupos de acordo com o tipo de publicação em estudos, como: revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados, guias de prática clínica, estudos de coorte e de caso-controle, estudos observacionais (longitudinais ou transversais) e casos clínicos e série de casos.

A seleção dos artigos utilizados foi realizada tendo como prioridade a apresentação de informações relativas aos efeitos adversos de longo prazo, excluindo-se casos de intoxicação aguda e artigos que reportassem eficácia e custo, sem tratar sobre a segurança farmacoterapêutica. Também foi restringida a busca de ensaios clínicos, estudos observacionais ou relatos de caso, excluindo experimentos *in vitro* ou em modelo animal.

Para a descrição das informações encontradas foi realizada uma classificação dos fármacos antirretrovirais quanto à segurança farmacoterapêutica, de acordo com o padrão de efeitos adversos sob os sistemas hepático, renal, cardiovascular e nervoso. Tais efeitos foram escolhidos por serem mais facilmente observados, de alta relevância clínica para a segurança paciente e por comprometerem a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, a efetividade da farmacoterapia. No sistema hepático, foi verificado relatos de aumento dos níveis séricos de Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST), como consequência de lesão hepática direta, ou a indução de formação de colelitíase ou coledocolitíase. No sistema renal foi buscado a descrição da ocorrência de lesão direta nos túbulos renais ou alteração do equilíbrio hidroeletrólítico, de modo a causar proteinúria e reduzir a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), assim acarretando comprometimento na função renal. Quanto ao sistema cardiovascular, foi buscado a descrição de lesão do miocárdio, ocorrência de arritmias cardíacas ou alterações de parâmetros bioquímicos que poderiam aumentar a incidência de eventos tromboembólicos. Em relação ao sistema nervoso, foi verificado relatos de indução de aparecimento de alterações psiquiátricas, como ansiedade, depressão, insônia ou tentativas de suicídio.

Para elaboração de um estudo mais direto foram citados apenas fármacos ou classes de fármacos descritos nos artigos encontrados. Além disso vale ressaltar que informações provenientes de descrição dos produtos foram desconsideradas nesta revisão, por originarem de testes clínicos realizados por indústrias farmacêuticas, sendo que as mesmas não disponibilizam informações referentes a tais testes. Afim de compilar os dados e sintetizar as informações, foram elaborados quadros relacionando os artigos utilizados, com os tipos de estudo, o que foi concluído a partir deles e o fármaco ou classe à qual eles se referem.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Hepatotoxicidade

Após a nova era da TARV e a maior sobrevivência de pessoas vivendo com HIV/AIDS as injúrias hepáticas se tornaram uma grande preocupação. Tais comorbidades tendem a estar presentes nesse tipo de paciente, devido a coinfeção com HBV ou HCV e também por injúria hepática induzida por medicamentos e drogas de abuso, sendo tal normalmente induzida por antimicrobianos, antirretrovirais, álcool e outras drogas (SONDERUP et al. 2015).

A hepatotoxicidade induzida por medicamentos geralmente é subnotificada e subestimada, entretanto trata-se de uma causa importante de insuficiência hepática aguda, normalmente com comprometimento sistêmico. Classes que comumente induzem a hepatotoxicidade incluem os antibióticos, antirretrovirais, hipolipemiantes, psicotrópicos, paracetamol e medicamentos complementares e alternativos. Em geral fármacos hepatotóxicos têm uma assinatura própria, ou seja, um padrão de lesão hepática, sendo tal marcado pelo padrão de anormalidades nos testes de função hepática, período de latência para início dos sintomas, presença ou ausência de hipersensibilidade imune e curso da reação inflamatória após a retirada do fármaco. Como a hepatotoxicidade é característica intrínseca das três principais classes de antirretrovirais na terapia, o presente estudo busca revisar os principais mecanismos e fármacos associados a ela (PUGH et al. 2009).

Quanto a outros antirretrovirais, como Inibidores de Integrase, Enfuvirtida, Maraviroque e outros fármacos não citados, não foram encontradas evidências de hepatotoxicidade de acordo com os critérios adotados no presente estudo. Quanto a efeitos adversos relacionados à função e integridade hepática, foram avaliados sete artigos, sendo tais:

Quadro 1 – Listagem dos artigos que abordaram a hepatotoxicidade de antirretrovirais

Artigos Encontrados	Tipo de Estudo	Fármacos	Evidência
MBUAGBAW et al, 2016	Revisão Sistemática Cochrane	EFV + NVP	NVP = aumento sérico das transaminases hepáticas
BERA e MIA, 2012	Meta Análise	NVP	Aumento sérico das transaminases hepáticas em grávidas com níveis de TCD4 > 250 céls/μl
LI et al, 2011	Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico		Aumento sérico das transaminases hepáticas em pacientes com níveis de TCD4 > 250 céls/μl
TSENG et al, 2014	Estudo Retrospectivo		Interação com Cotrimoxazol produz Aumento sérico das transaminases hepáticas
WU et al, 2017	Estudo Retrospectivo		Aumento sérico das transaminases hepáticas sem correlação com coinfeção com HBV ou HCV
RAKOTONDRAVELO et al, 2012	Relatos de Caso		ATZ
LESS et al, 2010	Relato de Caso	Coledocolitíase	

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados referentes aos estudos analisados.

5.1.1 Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa

Segundo a literatura os INNTR possuem eficácia semelhante, em impedir a progressão da infecção viral e em reduzir a incidência da mortalidade de PVHA, diferindo apenas em seus efeitos adversos. De acordo a Revisão Sistemática de Mbuagbaw e cols (2016), publicada pela Cochrane Database of Systematic Reviews, o Efavirenz está mais associado a efeitos adversos no sistema nervoso central, enquanto a Nevirapina se associa com neutropenia, *rashes* cutâneos e elevação das transaminases hepáticas.

Evidências apontam o papel da Nevirapina como indutora de hepatotoxicidade. Segundo os estudos de metanálise de Bera e Mia (2012) a terapia com tal fármaco deve ser evitada em grávidas com contagem de células TCD4 superior a 250 células/μl, devido ao risco aumentado de hepatotoxicidade.

O estudo prospectivo randomizado multicêntrico, de Li e cols (2011), a indução de toxicidade hepática pela NVP é pronunciada em pacientes com contagem de células TCD4

superior a 250 células/ μ l, o que faz com que regimes que o contenham venham a ser contraindicados para esse tipo de paciente.

Porém o estudo retrospectivo de Tseng e cols (2014), associa as erupções cutâneas com função hepática anormal antes do início do tratamento e a hepatotoxicidade induzida, com com contagem de células TCD4 superior a 250 células/ μ l e possível interação medicamentosa com sulfametoxazol e trimetoprima.

Conforme o estudo retrospectivo observacional de Wu e cols (2017), a Nevirapina está associada ao surgimento de *rashes* cutâneos e hepatotoxicidade, independentemente de coinfeção por vírus HBV ou HCV.

5.1.2 *Inibidores de Protease*

Quanto aos Inibidores de Protease, somente foram encontrados estudos de relato de caso, sendo que um deles relatava 14 casos de colelitíase induzida por Atazanavir, sendo eles confirmados pela presença confirmado do fármaco nos cálculos biliares, por análise espectrofotométrica no infravermelho (RAKOTONDRAVELO et al. 2012). O outro estudo encontrado também foi um relato de caso único de coledocolitíase induzida por Atazanavir (LESS et al. 2010).

5.2 Nefrotoxicidade

O foco deste estudo é avaliar a capacidade dos medicamentos usados na terapia antirretroviral produzirem danos nos rins a ponto de reduzir a função renal, que mensurada pela Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe), que é calculada pela depuração de creatinina através das fórmulas de Cockcroft & Gault ou de MDRD Simplificada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2007). Segundo as Diretrizes de Insuficiência Renal Aguda, publicada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2007, Insuficiência Renal pode ser caracterizada como leve (RFG de 60 a 89 ml/min), moderada (RFG de 30 a 59 ml/min) ou grave (RFG inferior a 30 ml/min).

Quanto a outros antirretrovirais, como Inibidores de Integrase, Enfuvirtida, Maraviroque e outros não citados fármacos, não foram encontradas evidências de nefrotoxicidade de acordo com os critérios adotados no presente estudo. Quanto a possíveis efeitos sobre a função e a integridade renal, foram avaliados onze artigos, sendo eles:

Quadro 2 – Listagem dos artigos que abordaram a Nefrotoxicidade de Antirretrovirais

Artigos Encontrados	Tipo de Estudo	Fármacos	Evidência
JAO, WYATT, 2010	Revisão	TDF	Potencial de causar tubulopatia proximal e redução da TFGe
ZHAO et al., 2015	Estudo de Coorte Retrospectivo		Necessidade de monitorar a função renal em pacientes usando TDF
MULENGA et al, 2014	Estudo de Coorte		Pacientes com DRC leve: piora da função renal Pacientes com DRC moderada/grave: leve melhora da função renal
BRENNAN et al, 2011	Estudo de Coorte Retrospectivo		Progresso da DRC associado associado a patologia renal pré-existente
KYAW et al, 2015	Estudo de Coorte Retrospectivo		Necessidade de monitorar a TGF em pacientes com alto risco de desenvolverem DRC
KALAYJIAN et al, 2012	Estudo de Coorte Observacional Multicêntrico		TARV eficaz reduziria o risco de DRC
MANOSUTHI et al, 2010	Estudo de Coorte Prospectivo	NVP	Interação NVP + TDF = nefrotoxicidade
KALAYJIAN et al, 2012	Estudo de Coorte Observacional Multicêntrico	IP	Risco de associação TDF + IP = nefrotoxicidade
MORLAT, 2013	Estudo de Coorte Prospectivo		Contraindicação de associação TDF + IP em pacientes com risco de DRC
DAUCHY et al, 2011	Estudo de Coorte de Análise Transversal	ATZ	Incidência de disfunção tubular renal em pacientes que usam TDF e/ou ATZ
JAO, WYATT, 2010	Revisão	IP (-TPV e DRV)	Nefrolitíase, nefropatia obstrutiva e nefrite intersticial

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados referentes aos estudos analisados.

5.2.1 Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa

No presente estudo foram selecionados sete artigos que retratam a possível nefrotoxicidade do TDF, dentre eles encontram-se ensaios retrospectivos e prospectivos de coorte que abrangiram grandes populações ao longo do mundo. Há evidência de que por ser diretamente secretado, o TDF apresenta como particularidade a capacidade de causar Tubulopatia Proximal Direta, fato que contribui para o surgimento de glicosúria, aminoacidúria, hipofosfatemia e redução da TGF (JAO; WYATT, 2010), portanto é fundamental que se monitore a função renal antes, durante e após a inserção do Tenofovir na terapia medicamentosa (ZHAO et al. 2015).

De acordo com um estudo de coorte realizado na Zâmbia, pacientes sem Doença Renal (DR) com DR Leve pré-existente que iniciaram uso de TDF apresentaram maior probabilidade de desenvolver DR Moderada ou Grave, ainda que a incidência tenha sido baixa. Contudo o mesmo estudo comprovou que pacientes com DR Moderada ou Grave pré-existente tenderam a melhorar suas TFG independente do antirretroviral que passou a compor seu coquetel (MULENGA et al. 2014).

Brennan e cols (2011), ressaltaram que o progresso da DR associado ao TDF provavelmente estava associado a patologia renal pré-existente. Enquanto Kyaw e cols (2015) evidenciaram a importância de se monitorar a TGFe em pacientes com alto risco de desenvolverem Insuficiência Renal Crônica, tal qual aqueles que possuem mais que 45 anos, que tenham história pregressa de doença renal, tenham diabetes mellitus, baixo peso ou contagem de Linfócitos T CD4+ inferior a 200 células / μ l de sangue.

Segundo Kalayjian e cols (2012) uma TARV eficaz, ou seja, capaz de elevar os níveis séricos de Linfócitos T CD4 e de reduzir a carga viral circulante, já reduziria o risco do paciente tratado ter doença renal crônica, portanto decréscimos de função renal pré-existent não devem restringir o uso de TDF em um esquema inicial de tratamento.

5.2.2 *Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa*

Segundo Manosuthi e cols (2010), em seu estudo prospectivo que acompanhou 62 indivíduos em tratamento com dois INTR e um INNTR durante 12 e 24 semanas, houve maior incidência de insuficiência renal e de hipofosfatemia por TDF em pacientes que receberam Nevirapina, que em pacientes que receberam EFZ, porém a fisiologia da proteção causada por este último fármaco ainda não pode ser explicada.

5.2.3 *Inibidores de Protease*

Nos artigos selecionados, relatou-se a possível nefrotoxicidade causada por Inibidores de Protease do HIV. Segundo eles tais fármacos tendem a causar nefrolitíase, nefropatia obstrutiva e nefrite intersticial, com exceção de Darunavir e Tipranavir (JAO; WYATT, 2010).

Alguns estudos evidenciavam que uma associação entre TDF e IP aumentaria o risco de Doença Renal Crônica (KALAKYJIAN et al. 2012) ou que o uso de tal associação deveria ser contraindicado para pacientes com alto risco de DRC (MORLAT, 2013). Outros, como o estudo de coorte de análise transversal, de Dauchy e cols (2011), ressaltaram que pacientes que

receberam TDF e/ou Atazanavir apresentaram maior prevalência de Disfunção Tubular Proximal Renal.

5.3 Cardiotoxicidade

Com o sucesso da TARV, a expectativa de vida em pacientes vivendo com HIV/Aids aumentou, entretanto a doença cardiovascular passou a ser uma das principais causas de morte nesse tipo de paciente nos Estados Unidos (SACKOF et al. 2006). O risco cardiovascular pode ser devido a diversas causas, dentre elas fatores de risco tradicionais, incluindo doença renal, o efeito patogênico do próprio vírus e a toxicidade específica do medicamento antirretroviral utilizado (GRINSPOON et al. 2008).

Para o presente estudo foram considerados marcadores de cardiotoxicidade o surgimento de eventos cardíacos potencialmente fatais após o início da TARV, como infarto agudo miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca e arritmias.

Quanto a outros antirretrovirais, como Inibidores de Integrase, Enfuvirtida, Maraviroque e outros fármacos não citados, não foram encontradas evidências de cardiotoxicidade de acordo com os critérios adotados no presente estudo. Em relação à toxicidade direta ao miocárdio ou ao sistema cardiovascular como um todo, foram avaliados oito artigos científicos:

Quadro 3 – Listagem dos artigos que abordaram a Cardiotoxicidade de Antirretrovirais

Artigos Encontrados	Tipo de Estudo	Fármacos	Evidência
D:A:D Study Group, 2008	Estudo de Coorte Multicêntrico	ABC + ddI	Maior risco infarto agudo do miocárdio, porém reversível após descontinuação
CHOI et al, 2011	Estudo de Coorte	ABC	Risco aumentado de síndromes coronarianas agudas
		TDF	Risco de insuficiência cardíaca secundária à alteração da função renal
SCHAFFER et al, 2014	Ensaio Clínico Randomizado	NVP	Leve aumento da Pressão Arterial
PEREIRA et al, 2009	Estudo de Coorte Prospectivo	EFV	Aumento no nível sérico de HDL colesterol (cardioproteção)
LY, RUIZ, 2007	Relatos de Caso	ATZ	Prolongamento do intervalo QT, dose-dependente
SATIMALEEWORANGU N et al, 2013	Relatos de Caso	ATZ	Bloqueio atrioventricular e taquicardia ventricular
D'ASCENZO et al, 2012	Meta Análise	IP	Aumento da incidência de síndromes coronarianas agudas
SCHAFFER ET AL, de 2014	Dois Ensaios Clínicos Randomizados	LPV/r	Pior prognóstico de dislipidemias

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados referentes aos estudos analisados.

5.3.1 Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa

Com base em evidências de que Estavudina e Zidovudina estão associadas ao desenvolvimento de dislipidemias e resistência à insulina, o D:A:D Study Group publicou em 2008 um estudo de coorte multicêntrico, com mais de 30000 pacientes tratados com INTR, afim de verificar o aumento na incidência de Infarto Agudo do Miocárdio. Entretanto não foram encontradas evidências de relação entre tal patologia e o uso recente ou cumulativo de Estavudina, Zidovudina e Lamivudina. No entanto os fármacos associados com maiores taxas de infarto foram o Abacavir e, em menor grau, a Didanosina, sendo ambos relacionados com o uso recente desses fármacos e o risco cardiovascular se desaparece com poucos meses após a descontinuação com o tratamento. A taxa de pacientes que sofreram infarto do miocárdio foi

49% e 90% maior em pacientes que trataram com Didanosina e Abacavir, respectivamente, nos últimos seis meses, que em pacientes que nunca usaram tais fármacos ou que não o usaram nos últimos seis meses.

Choi e cols (2011) elaboraram um estudo coorte com mais de 10000 pacientes tratados de modo uniforme, com a finalidade de comparar o aumento do risco de doença cardiovascular e de insuficiência cardíaca induzidos por Abacavir (ABC) e Tenofovir. Em tal estudo foi observado o aumento do risco de evento cardiovascular aterosclerótico, como doença arterial coronariana e cerebrovascular, após a exposição recente (período inferior a 6 meses) ao ABC, sendo tal fato não associado a TFGe reduzida ou proteinúria. O mecanismo de cardiotoxicidade do Abacavir ainda não foi claramente descrito, porém tem sido implicado que a sua associação com vários processos que conduziriam a uma doença arterial coronariana acelerada, como hiperlipidemia, ativação da agregação plaquetária, ativação de linfócitos T, função endotelial anormal e inflamação vascular (BEHRENS; REISS, 2010. MARTINEZ et al. 2010; MARCHETTI et al. 2008; HSUE et al. 2009; KRISTOFFERSEN et al. 2009). Também foi constatado o aumento do risco de insuficiência cardíaca após exposição por Tenofovir, o que condiz com o fato de tal medicamento reduzir a função renal ao longo do tempo, em comparação com controles, e de causar lesão tubular renal em áreas responsáveis pela ativação da vitamina D e pela regulação da homeostase de cálcio e fosfato.

5.3.2 *Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa*

Não foram encontradas evidências que relacionassem diretamente o uso de INNTR com o aparecimento de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, no entanto alguns estudos relacionam tais medicamentos com o aumento da pressão sanguínea, com o surgimento de dislipidemias e com lipodistrofia, e tais alterações bioquímicas e fisiológicas se enquadram no grupo de fatores que aumentam o risco cardiovascular.

Schaffer e cols (2014) compararam, em seu estudo randomizado, o tratamento de 714 mulheres africanas. A terapia consistiu em esquemas de Tenofovir e Emtricitabina associados com Nevirapina ou Lopinavir e Ritonavir, após 48, 96 e 144 semanas foram avaliados a pressão arterial e o perfil lipídico, onde pacientes que fizeram uso de esquema com NVP tiveram pressão diastólica maior em média 5,5 mmHg maior que pacientes que utilizaram o esquema com Inibidores de Protease.

No entanto segundo um estudo de Pereira e cols (2009), pacientes tratados com esquemas contendo Efavirenz 600 mg tendem a apresentar um aumento nos níveis séricos de

HDL-Colesterol, o que contribui para associar tal fármaco com um melhor perfil lipídico, a fim de evitar doenças ateroscleróticas.

5.3.3 *Inibidores de Protease*

Em 1995 os Inibidores de Protease foram incluídos na TARV, com o protótipo Saquinavir, e constituem uma das principais classes de fármacos usados na prática clínica para combater o HIV, contudo tais medicamentos estão associados com a capacidade de induzir prolongamento do intervalo QT, que por sua vez pode ocasionar em *torsade de pointes*, uma arritmia grave e potencialmente fatal. Tal efeito já foi clinicamente descrito em terapias contendo Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir e também com Atazanavir, o mais recente inibidor de protease, incorporado na prática clínica em 2003. Quanto a esse último fármaco sabe-se que sua relação com o prolongamento do intervalo QT é dose-dependente, tendo maior incidência em terapias com dose de 800 mg, porém há relatos de caso de incidência inclusive na dose de 400 mg (LY; RUIZ, 2007). Com o Atazanavir também existem relatos de caso de bloqueio atrioventricular de primeiro grau e de taquicardia ventricular (SATIMALEEWORANGUN et al. 2013).

Segundo o estudo de metanálise de D'ascenzo e cols (2012), o uso de Inibidores de Protease contribui para o aumento da incidência de Síndromes Coronarianas Agudas, dentre elas o Infarto Agudo do Miocárdio. Tal fato se deve principalmente pela alteração no perfil lipídico e resistência à insulina, sendo esses os fatores responsáveis pela progressão de lesões coronarianas, por indução do processo inflamatório e da ruptura da placa aterosclerótica.

De acordo com o estudo de Schaffer e cols (2014), um esquema com base nos inibidores de protease Lopinavir e Ritonavir, em associação com Tenofovir e Emtricitabina está relacionado com um pior prognóstico de dislipidemias, que um esquema contendo os dois INTR e Nevirapina.

5.4 Neurotoxicidade

As psicopatologias em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) vêm despertando a atenção da comunidade clínica. Sabe-se que nesse tipo de paciente a prevalência de transtornos psiquiátricos pode atingir 30%, tal fato se deve a fatores inerentes à patologia viral e progressão da doença, a questões sociais e afetivas, como a não aceitação de sua condição clínica, dificuldades em se manter em relacionamentos sexuais e a decisão de ter ou não filhos, por exemplo. Entretanto a própria farmacoterapia pode influenciar na saúde mental do paciente, de modo indireto, ao causar efeitos adversos anatômicos como a lipodistrofia, ou direto, ao agir

diretamente sobre o Sistema Nervoso Central, induzindo o aparecimento de sintomas depressivos, psicóticos, distúrbios do sono ou transtornos de ansiedade (KRANICK; NATH, 2012; CATALAN et al. 2011).

Os transtornos psiquiátricos em PVHA devem ser tratados com atenção e cuidado, pois como mostrado em um estudo sobre má adesão realizado no Brasil, 35,8% dos pacientes com baixa adesão ao tratamento possuíam diagnóstico de ansiedade e 21,8% foram diagnosticados com depressão. E já que os transtornos supracitados estão relacionados diretamente com a redução da adesão ao tratamento, conclui-se que os mesmos que aceleram a progressão da doença e aumentam a transmissibilidade do vírus (CAMPOS; GUIMARÃES; REMIEN, 2010).

Após o surgimento da HAART, a taxa de suicídio em PVHA reduziu, no entanto este público apresenta risco de suicídio três vezes maior que a população não infectada. Além do citado, tais pacientes também apresentam maior prevalência de ideações suicidas, o que se justifica o trabalho conjunto da equipe multiprofissional, com médico psiquiatra e infectologista, psicólogo, farmacêutico, enfermeiro, nutricionista e educador físico. Além de justificar também a realização de estudo sobre a segurança farmacoterapêutica dos medicamentos componentes da TARV sobre as alterações psiquiátricas e comportamentais em pessoas que fazem o seu uso (KEISER et al. 2010; BARDIEE et al. 2012).

Quanto a outros antirretrovirais, como Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa, Enfuvirtida, Maraviroque e outros fármacos não citados, não foram encontradas evidências de nefrotoxicidade de acordo com os critérios adotados no presente estudo. Para o presente estudo foram avaliados seis artigos relacionados a potenciais efeitos adversos no Sistema Nervoso Central, por parte dos antirretrovirais, sendo eles:

Quadro 4 – Listagem dos artigos que abordaram a Neurotoxicidade de Antirretrovirais

Artigos Encontrados	Tipo de Estudo	Fármacos	Evidência
SHEARER et al, de 2013	Estudo Retrospectivo de Coorte	EFV + NVP	Maior eficácia, porém mais efeitos no SNC
NKHOMA et al, de 2016	Estudo Retrospectivo de Coorte	EFV	Não aumenta o risco de suicídio
FORD et al, de 2015	Meta Análise	EFV	Maior risco de não adesão
MOLLAN et al, de 2014	Ensaio Clínico	EFV	Maiores taxas de ideal suicida, tentativas e mortes por suicídio
RAKHMANINA, VAN DEN ANKER, 2010	Revisão	EFV	Polimorfismo de CYP relacionado com efeitos no CNS
FETTIPLACE et al, 2017	Revisão sistemática de ensaios clínicos	DTG, RAL, EFV e DRV	Maior segurança farmacoterapêutica dos Inibidores de Integrase, em relação a efeitos no SNC

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de dados referentes aos estudos analisados.

5.4.1 Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa

Estudos confirmam que a combinação de dois INTR e um INNTR são eficazes em reduzir a carga viral plasmática de HIV e permitir o aumento da contagem de Linfócitos TCD4+, em PVHA, e assim possibilitar o retardo e até mesmo o não aparecimento dos sintomas da AIDS. De acordo com o estudo sul africano de Shearer e outros (2013), um esquema contendo EFV como INNTR, em vez de NVP, em associação à 3TC e TDF é menos susceptível ao desenvolvimento de falha virológica. Além disso os tempos de meia-vida semelhantes e a ausência de incompatibilidade entre os medicamentos permitiram à indústria farmacêutica o desenvolvimento de formulações de associação em dose fixa, contendo 300 mg de 3TC e TDF com 600 mg de EFV, o que traz comodidade ao tratamento e reduz a não adesão farmacológica por esquecimento. No entanto o EFV é amplamente associado a efeitos adversos no Sistema Nervoso Central, como insônia, sonhos vívidos e alucinações, tais prejuízos são mais observáveis durante as primeiras semanas de tratamento.

Estudos divergem quanto a relação entre o uso do INNTR em questão e o aumento do risco de suicídio em PVHA. O estudo retrospectivo de coorte, de Nkhoma e outros (2016), com quase 20000 pacientes não achou evidências que correlacionem os fatos supracitados. Entretanto a revisão sistemática e de meta-análise de ensaios randomizados, de FORD et al, de 2015, relacionou esquemas contendo EFV com o maior risco relativo de descontinuação da

TARV por efeitos adversos nas primeiras 78 semanas, que outros esquemas iniciais. Do mesmo modo, o ensaio clínico de Mollan e outros (2015), mostrou que um grupo de pacientes tratados com o fármaco em questão apresentou maiores taxas de ideal suicida, tentativas e mortes por suicídio, que o grupo com pacientes que não faziam uso de tal medicamento.

Anteriormente já se havia descoberto a relação entre surgimento de efeito de efeitos adversos na terapia que contém EFV, com polimorfismo genético da enzima que metaboliza de forma majoritária o medicamento, a CYP2B6. Tal polimorfismo se dá com a alteração de uma base nitrogenada de Guanina por Timina, na posição 516 do gene responsável pela codificação da enzima, isto contribui para a expressão de uma molécula com menor atividade enzimática, o que acarreta em menor capacidade de metabolização do EFV, assim fazendo com que tal se mantenha em níveis mais elevados na corrente sanguínea e assim atinja em maiores concentrações o Sistema Nervoso Central, de modo a provocar mais facilmente as comorbidades psiquiátricas e comportamentais como efeitos adversos. No entanto ainda são necessários estudos sobre a viabilidade e o aperfeiçoamento do uso de técnicas de biologia molecular para a análise de tal polimorfismo e a sua relevância na prática clínica (RAKHMANINA; VAN DEN ANKER, 2010).

5.4.2 *Inibidores de Integrase*

Foi encontrado um artigo que relacionasse o uso de II com sintomas psiquiátricos, o mesmo trata-se de uma análise de cinco ensaios clínicos de fase III que investigaram a relação entre o uso de DTG 50 mg e sintomas psiquiátricos, quando comparados com outros esquemas de antirretrovirais. Os outros esquemas a serem comparados foram EFV/TDF/FTC, RAL, DRV/r ou ATV/r. Os sintomas psiquiátricos a serem observados foram insônia, depressão, ansiedade e suicídio. A categoria de insônia incluiu como termos insônia, insônia inicial, insônia terminal e insônia média. A categoria de ansiedade incluiu os termos ansiedade e transtorno de ansiedade. A categoria depressão incluiu os termos depressão, depressão maior, humor deprimido, sintoma depressivo e transtorno bipolar. A categoria de suicídio incluiu tentativa de suicídio, ideação suicida, suicídio completo, autolesão intencional e comportamento auto injurioso. Para cada categoria, foram examinadas a incidência, a intensidade e as ações tomadas com o medicamento do estudo. Segundo o estudo em questão, pacientes em uso DTG apresentaram insônia como principal sintoma psiquiátrico e sua incidência foi baixa (3,5%) e semelhante aos outros regimes de comparação, e os pacientes que cometeram suicídio apresentavam, em maioria, distúrbios psiquiátricos pré-existente. De acordo com um dos ensaios em questão, pacientes em regimes contendo RAL apresentaram

maiores taxas de insônia e sonhos anormais, que em regimes com DTG. O mesmo estudo também concluiu que a frequência de problemas psiquiátricos em pacientes em regimes farmacoterapêuticos contendo DTG é semelhante aos que continham DRV e que ambos medicamentos podem ser usados com mais segurança em pacientes com distúrbios psiquiátricos pré-existentes, que regimes contendo EFV (FETTIPLACE et al. 2017).

6 CONCLUSÃO

Através do presente estudo, pode-se concluir que os medicamentos antirretrovirais são medicamentos seguros para os pacientes que os usam, porém requerem o monitoramento de determinados parâmetros fisiológicos e psicológicos.

Quando o Tenofovir faz parte do esquema terapêutico, deve-se monitorar a função renal do paciente periodicamente, afim de verificar uma possível redução da taxa de filtração glomerular, ou insuficiência cardíaca secundária a ela. Se o paciente utilizar Abacavir ou Didanosina, deve-se monitorar a sua função cardíaca e adotar boas práticas cardiovasculares, afim de prevenir Síndromes Coronarianas Agudas e outros eventos cardiovasculares.

Quando o paciente utilizar esquemas terapêuticos contendo Inibidores de Protease deve-se monitorar periodicamente o perfil lipídico, afim de tratar alguma deslipidemia que venha a surgir, a função renal, afim de verificar a eventual presença de lesões renais, e por fim deve ser feito o acompanhamento periódico com médico cardiologista, visando observar pelo eletrocardiograma o surgimento de prolongamento do intervalo QT e o surgimento de arritmias, como bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular ou *torsade des pointes*.

Quanto aos possíveis Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa, deve-se fazer o monitoramento sérico da função hepática em pacientes usando Nevirapina, principalmente naqueles com melhor prognóstico da infecção, como os com contagens séricas de linfócitos TCD4 superior a 250/ μ l de sangue. Se o paciente utilizar Efavirenz deve ser feito o acompanhamento com psicólogo ou psiquiatra, buscando detectar e tratar sinais e sintomas de transtornos psiquiátricos que o paciente venha a apresentar.

Caso o paciente utilize de Inibidores da Integrase, como o proposto pela nova Norma Técnica do Ministério da Saúde, na qual preconiza esquemas antirretrovirais contendo Dolutegravir, a segurança farmacoterapêutica é mais garantida, entretanto o profissional de saúde deve estar atento ao surgimento de outros tipos de efeitos adversos, já que tal classe foi incorporada na clínica recentemente e carece de mais estudos acerca de sua segurança farmacoterapêutica.

Assim, o aumento na sobrevida de Portadores do HIV sinaliza para uma maior atenção aos riscos que os fármacos podem causar em médio e longo prazo no ser humano, sejam eles causados por efeitos adversos, por interações medicamentosas ou por interações com outros quadros clínicos. O aumento da sobrevida dos pacientes se dá pela eficácia dos medicamentos e pela sua efetividade na farmacoterapia, entretanto, os riscos devem ser gerenciados, de modo

a aumentar a probabilidade de sucesso da terapia medicamentosa e minimizar riscos de resultados negativos relacionados à medicação. A equipe de profissionais de saúde deve estar atenta a possíveis interações entre os medicamentos componentes da TARV e a alterações fisiológicas próprias do processo de envelhecimento, ou com medicamentos usados para tratar as comorbidades associadas à senescência e à AIDS. Além dos efeitos adversos conhecidos, é necessário o monitoramento contínuo de eventuais efeitos inesperados ou não relatados, visando uma contínua avaliação, identificação e divulgação dos mesmos, buscando melhorias futuras na farmacoterapia da população. Cabe, portanto aos profissionais de saúde saberem trabalhar em comum acordo e individualizar o tratamento e o atendimento em PVHA, afim de permitirem uma maior segurança de seus pacientes e, conseqüentemente, garantir a qualidade de vida dos mesmos.

7 REFERÊNCIAS

BARDIEE, J., MOORE, D.J., ATKINSON, H., VAIDA, F., GERARD, M., DUAARTE, N.A., FRANKLIN, D., GOUAUX, B., MCCUTCHAN, J.A., HEATON, R.K., MCARTUR, J., MORGELLO, S., SIMPSON, D., COLLIER, A., MARRA, C.M., GELMAN, B., CLIFFORD, D., GRANT, I. Lifetime Suicidal Ideation and Attempt is Common Among HIV+ Individuals. **Journal of affective disorders**, v. 136, p. 993-999, 2012.

BARRE-SINOUSSE, F., CHERMANN, J.C., REY, F., NUGEYRE, M.T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZIQUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.

BASTOS, M.M., COSTA, C.C.P., BEZERRA, T.C., DA SILVA, F. DE C., BOECHAT, N. Efavirenz a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of first-generation: Approaches based on its medicinal chemistry, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 108, p. 455-465, 2016.

BASS, A., KINTER, L., WILLIAMS, P. Origins, practices and future of safety pharmacology, **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 49, p. 145-151, 2004.

BEHRENS, G.M., REISS, P. Abacavir and cardiovascular risk. **Current Opinion in Infectious Disease**, v. 23, p. 9–14, 2010.

BERA, E., MIA, R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis. **South African Medical Journal**, v.102, p. 855-859, 2012.

BOUR, S., STREBEL, K. HIV accessory proteins: multifunctional components of a complex system. **Advances in Pharmacology**, v.48, p. 75-120, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, aids e hepatites virais. Manual técnico para diagnóstico da infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde, Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em jovens e adultos. Brasília: Ministério da Saúde. 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 52 de 27 de Novembro de 2015. 2015

BRASIL, Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, Boletim epidemiológico HIV AIDS, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde, Nota Informativa Complementar nº 007/2017 - DDAHV/SVS/MS. 019 ed. Brasília, 2017. 6 p. Disponível em: <[http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota Informativa 007 - protocolo de uso ARV - 2017.pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf)>. Acesso em: 15 maio 2017

BRENNAN, A., EVANS, D., MASKEW, M., NAICKER, S., IVE, P., SANNE, I., MAOTOE, T., FOX, M. Relationship between Renal Dysfunction, Nephrotoxicity and Death among HIV Adults on Tenofovir. **AIDS**, v. 25, p. 1603-1609, 2011.

CAMPOS, L.N., GUIMARÃES, M.D., REMIEN, R.H. Anxiety and depression symptoms as risk factors for non-adherence to antiretroviral therapy in Brazil. **AIDS and behavior**, v. 14, p. 289-299, 2010.

CATALAN, J., HARDING, R., SIBLEY, E., CLUCAS, C., CROOME, N., SHERR, L. HIV infection and mental health: suicidal behaviour--systematic review. **Psychology, health & medicine**, v. 16, p. 588-611, 2011.

CIHLAR, T., RAY, A.S. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine, **Antiviral Research**, v. 85, p. 39-58, 2010.

CHÊNE, G., Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004–2012. **PLoS ONE**, v. 8, 2013.

CHOI, A.I., VITTINGHOFF, E., DEEK, S.G., WEEKLEY, C.C., LI, Y., SHLIPAK, M.G. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. **AIDS**, v. 25, p. 1289–1298, 2011.

COCOHOBA, J., DONG, B.J. Raltegravir: The First HIV Integrase Inhibitor, **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 10, p. 1747-1765, 2008.

D:A:D STUDY GROUP. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. **Lancet**, v. 371, p. 1417–1426, 2008.

D'ASCENZO, F., CERRATO, E., BIONDI-ZOCCAI, G., MORETTI, C., OMEDE, P., SCIUTO, P., BOLLATI, M., MODENA, M.G., GAITA, F., SHEIBAN, I. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse

event rates and the role of antiretroviral therapy. **European Heart Journal**, v. 33, p. 875–880, 2012.

DAUCHY, F.A., LAWSON-AYAYI, S., DE LA FAILLE, R., BONNET, F., RIGOTHIER, C., MEHSEN, N., MIREMONT-SALAME, G., CAZANAVE, C., GREIBM, C., DABIS, F., DUPON, M. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. **Kidney International**, v. 80, p. 302–309, 2011.

FETTIPLACE, A., STAINSBY, C., WINSTON, A., GIVENS, N., PUCCINI, S., VANNAPPAGARI, V., HSU, R., FUSCO, J., QUERCIA, R., ABOUD, M., CURTIS, L. Psychiatric Symptoms in Patients Receiving Dolutegravir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 74, p 423-431, 2017.

FORD, N., SHUBBER, Z., POZNIAK, A., VITORIA M., DOHERTY, M., KIRBY, C., CALMY, A. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 69, p. 422-429, 2015.

GALVÃO-CASTRO, B., IVO-DOS-SANTOS, J., COUTO-FERNANDEZ, J.C., BONGERTZ, V., CHEQUER-BOU-HABIB, D., SION, F.S., BARTH, O.M., PEREIRA, H., PEREIRA, M.S. Isolation and antigenic characterization of human immunodeficiency vírus (HIV) in Brazil, **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82, n. 4, p. 453-456, 1987.

GEBREMARIAM, E.H., RETA, M.M., NASIR, Z., AMDIE, F.Z. Prevalence and Associated Factors of Suicidal Ideation and Attempt among People Living with HIV/AIDS at Zewditu Memorial Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-Sectional Study. **Psychiatry Journal**, p. 1-8, 2017.

GOTTLIEB, M.S.; SCHROFF, R.; SCHRANKER, H.M.; WEISMAN, J.D; FAN, P.T.; WOLF, R.A.; SAXON, A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 24, p. 1425-1431, 1981.

GRINSPOON, S.K., GRUNFELD, C., KOTLER, D.P., CURRIER J.S., LUNDGREN, J.D., DUBE, M.P. State of the science conference: initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. **Circulation**, v. 118, p. 198-210, 2008.

HSUE, P.Y., HUNT, P.W., WU, Y., SCHNELL, A., HO, J.E., HATANO, H. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. **AIDS**, v. 23, p. 2021–2027, 2009.

JAO, J., WYATT, C.M., Antiretroviral Medications: Adverse Effects on the Kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, p. 72-82, 2010.

JOHNSON, J.A., BOOTMAN, J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of illness model. **Archives of Internal Medicine**, v. 155, p. 1949-1956, 1995.

KALAYJIAN, R.C., LAU, B., MECHEKANO, R.N., CREANE, H.M., RODRIGUEZ, B., SALATA, R.A., KRISHNASAMI, Z., WILLIG, J.H., MARTIN, J.N., MOORE, R.D., ERON, J.J., KITAHATA, M.M. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. **AIDS**, v. 26, p. 1907–1915, 2012.

KEISER, O., SPOERRI, A., BRINKHOF, M.G.D, HASSE, B., GAYET-AGERON, A., TISSOT, F., CHRISTEN, A., BATTEGAY, M., SCHMID, P., BERNASCONI, E., EGGER, M. Suicide in HIV-Infected individual and the general population in Switzerland, 1988-2008. **The american journal of psychiatry**, v. 167, p. 143-150, 2010.

KITCHEN, C.M.R., NUÑO, M., KITCHEN, S.G., KROGSTAD, P. Enfuvirtide antirretroviral therapy in HIV-1 infection, **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 2, p. 433-439, 2008.

KRAMER, V.G., SCHADER, S.M., OLIVEIRA, M., COLBY-GERMINARIO, S.P., DONAHUE, D.A., SINGHROY, D.N., TRESSLER, R., SLOAN, R.D., WAINBERG, M.A. Maraviroc and other HIV-1 entry inhibitors exhibit a class-specific redistribution effect that results in increased extracellular viral load, **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 8, p. 4154-4160, 2012.

KRANICK, S.M., NATH, A. Neurologic Complications of HIV-1 Infection and Its Treatment in the Era of Antiretroviral Therapy. **Continuum Lifelong Learning Neurology**, v. 18, p. 1319–1337, 2012.

KRISTOFFERSEN, U.S., KOFOED, K., KRONBORG, G., BENFIELD, T., KJAER, A., LEBECH, A.M. Changes in biomarkers of cardiovascular risk after a switch to abacavir in HIV-1-infected individuals receiving combination antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, v. 10, p. 627–633, 2009.

KYAW, N.T.T., HARRIES, A.D., CHINNAKALI, P., ANTIERENS, A., SOE, K.P., WOODMAN, M., DAS, M., SHETTY, S., ZUU, M.K.L., HTWE, P.S., FERNANDEZ, M.

Low Incidence of Renal Dysfunction among HIV-Infected Patients on a Tenofovir-Based First Line Antiretroviral Treatment Regimen in Myanmar. **PLoS ONE**, v. 10, 2015.

LAMPEJO, T., PILLAY, D. HIV virology, testing and monitoring, **Medicine**, v. 41, n. 8, p. 420-424, 2013.

LESS, S., JACQUES, A. C., GIGUÈRE, P., ZHANG, G., TOUCHIE, C., LA PORTE, C. J. L. Atazanavir-Associated Cholelithiasis Leading to Acute Hepatitis in an HIV-infected Adult. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 44, i. 1, 2010.

LI, W. J., DAI, Y., HAN, Y., QIU, Z. F., XIE, J., ZUO, L.Y., LI, Y.L., LI, T. S. Safety study of 52-week highly active antiretroviral therapy in 198 HIV/AIDS Chinese patients. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 91, p.1318-1322, 2011.

LY, T., RUIZ, M.E. Prolonged QT Interval and Torsades de Pointes Associated with Atazanavir Therapy, **Clinical Infectious Disease**, v. 44, p 67-68, 2007.

MANOSUTHI, W., MANKATITHAM, W., LUEANGNIYOMKUL, A., PRASITHSIRIKU, W., TANTANATHIP, P., SUNTISUKLAPPON, B., NARKKSOKSUNG, A., NILKAMHANG, S., SUNGKANUPARPH, S. Renal impairment after switching from stavudine/ lamivudine to tenofovir/lamivudine in NNRTI-based antiretroviral regimens. **Research and Therapy**, v. 7, p.37, 2010.

MARCHETTI, G., CASANA, M., TINCATI, C., BELLISTRI, G.M., MONFORTE, A. Abacavir and cardiovascular risk in HIV-infected patients: does T lymphocyte hyperactivation exert a pathogenic role? **Clinical Infectious Disease**, v. 47, p. 1495–1496, 2008.

MARTINEZ, E., LARROUSSE, M., PODZAMCZER, D., PEREZ, I., GUTIERREZ, F., LONCA, M. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. **AIDS**, v. 24, p. F1–F9, 2010.

MBUAGBAW, L., MURSLEEN, S., IRLAM, J. H., SPAULDING, A. B., RUTHERFORD, G. W., SIEGFRIED, N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews, **Cochrane Infectious Diseases Group**, 2016.

MCMICHAEL, A., DORRELL, L. The immune response to HIV, **Medicine**, v. 37, n. 7, p. 321-325, 2009.

MOLLAN, K.R., SMURZYNSKI, M., ERON, J.J., DAAR, E.S., CAMPBELL, T.B., SAX, P.E., GULICK, R.M., NA, L., O'KEEFE, L., ROBERTSON, K.R., TIERNEY, C. Association between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk of Suicidal

Ideation, Attempted, or Completed Suicide. **Annals of Internal Medicine**, v. 161, p. 1-10, 2014.

MORLAT, P., VIVOT, A., VANDENHENDE, M.A., DAUCHY, F.A., ASSELINEAU, J., DÉTI, E., GERARD, Y., LAZARO, E., DUFFAU, P., NEAU, D., BONNET, F., CHÊNE, G. **PLoS ONE**, v. 8, 2013.

MORRILLO-VERDUGO, R., MARTÍNEZ-SESMERO, J.M., LÁZARO-LOPEZ, A., SÁNCHEZ-RUBIO, J., NAVARRO-AZNÁREZ, H., DEMIGUEL-CASCÓN, M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. **Farmacia Hospitalaria**, v. 41, p. 346-356, 2017.

MULENGA, L., MUSONDA, P., MWANGO, A., VINIKOOR, M.J., DAVIES, M.A., MWEEMBA, A., CALMY, A., STRINGER, J.S., KEISER, O., CHI, B.H., WANDELER, G. Effect of baseline renal function on tenofovir-containing antiretroviral therapy outcomes in Zambia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, p. 1473-1480, 2014.

MICHALANY, J., MATTOS, A.L., MICHALANY, N.S., FILE, A.C., MONTEZZO, L.C. ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME (AIDS) IN BRAZIL. NECROPSY FINDINGS, **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 7, n. 1, p. 15-24, 1987.

NKHOMA, E.T., COUMBIS, J., FARR, A.M., JOHNSTON, S.S., CHU, B.C., ROSENBLATT, L.C., SEEKINS, D., VILLASIS-KEEVER, A. No Evidence of an Association between efavirenz exposure and suicidality among HIV Patients Initiating Antiretroviral Therapy in a Retrospective Cohort Study of Real World Data. **Medicine**, v. 95, p. 1-8, 2016.

PEREIRA, S.A., BATUCA, J.R., CAXIAS, U., BRANCO, T., DELGADO-ALVES, J., GERMANO, I., LAMPREIA, F., MONTEIRO, E.C. Effect of efavirenz on high-density lipoprotein antioxidant properties in HIV-infected patients. **British Journal Clinical Pharmacology**, v. 68, p. 891–897, 2009.

PEREIRA, S.A., BATUCA, J.R., CAXIAS, U., BRANCO, T., DELGADO-ALVES, J., GERMANO, I., LAMPREIA, F., MONTEIRO, E.C. Effect of efavirenz on high-density lipoprotein antioxidant properties in HIV-infected patients. **The British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, p. 891-897, 2009.

POPOVIC, M., SARNGADHARAN, M.G., READ, E., GALLO, R.C. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS, **Science**, v. 224, p. 497-500, 1984.

PUGH, A. J., BARVE, A. J., FALKNER, K., PATEL, M., MCCLAIN, C. J. Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced liver injury. **Clinics in Liver Disease**, v. 13, p. 277-294, 2009.

- RAKHMANINA, N.Y., VAN DEN ANKER. Efavirenz in the Therapy of HIV Infection. **Expert Opinion on Drug Metabism & Toxicology**, v. 6, p. 95–103, 2010.
- RAKOTONDRAVELO, S., POISIGNON, Y., BORSA-LEBAS, F., DE LA BLANCHARDIÈRE, A., MICHAU, C., JANTZEM, H., MASSY, N., POLARD, E., GIROUX, F., KERSPERN, H., MESKAR, A., HUE, G., TRIBUT, O., ARVIEUX, C., TATTEVIN, P. Complicated Atazanavir-Associated Cholelithiasis: A Report of 14 Cases. **Clinical Infectious Disease**, v. 55, p. 1270-1272, 2012.
- ROUGHEAD, E.E., GILBERT, A.L., PRIMROSE, J.G., SANSOM, L.N. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. **The Medical Journal Australia**, v. 168, p. 405-408, 1998.
- SACKOFF, J.E., HANNA, D.B., PFEIFFER, M.R., TORIAN, L.V. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. **Annals Intern Medicine**, v. 145, p. 397-406, 2006.
- SCHAFFER, D., HUGHES, M.D., SAWE, F., BAO, Y., MOSES, A., HOFF, E., LOCKMAN, S., CURRIER, J. Cardiovascular Disease Risk Factors in HIV-Infected Women Following Initiation of Lopinavir/ritonavir- and Nevirapine-based Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa: A5208 (“OCTANE”). **Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 66, p.155–163, 2014.
- SHAWN, G.M., HUNTER, E. HIV Transmission, **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 2012.
- SHEARER, K., FOX, M.P, MASKEW, M., BERHANU, R., LONG, L., SANNE, I. The Impact of Choice of NNRTI on Short-Term Treatment Outcomes among HIV-Infected Patients Prescribed Tenofovir and Lamivudine in Johannesburg, South Africa. **Plos One**, v. 8, p. 1-10, 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Insuficiência Renal Aguda. **Diretrizes da AMB Sociedade Brasileira de Nefrologia**, 2007
- SONDERUP, M.W., WAINWHRIGHT, H., HALL, P., HAIRWADZI, H., SPEARMAN, C. W.N. A clinicopathological cohort study of liver pathology in 301 patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. **Hepatology**, v. 61, p. 1721–1729, 2015.
- STIMALEEWORAGUN, W., PATTHARACHAYAKUL, S., CHUSRI, S., CHAYAGUL, P. Atazanavir induced first degree atrioventricular block and ventricular tachycardia: a case report. **Journal Medical Association Thailand**, v. 96, p. 501-503, 2013.

TEIXEIRA, C., GOMES, J.R.B., GOMES, P., MAUREL, F. Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: Brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p 979-992, 2010.

TSENG, Y. T., YANG, C. J., CHANG, S. Y., LIN, S. W., TSAI, M. S., LIU, W. C., WU, P. Y., SU, Y. C., LUO, Y. Z., YANG, S. P., HUNG, C. C., CHANG, S. C. Incidence and risk factors of skin rashes and hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing combination antiretroviral therapy in Taiwan. **International Journal Infectious Disease**, v. 29, p. 12-7, 2014.

WANDELER, C., WANDELER, G. Effect of Baseline Renal Function on Tenofovir Containing Antiretroviral Therapy Outcomes in Zambia. **HIV/AIDS**, v. 58, p. 1473-1480, 2014.

WEBBER, L.M., SWANEVELDER, C., GRABOW, W.O., FOURIE, P.B. Evaluation of a rapid test for HIV antibodies in saliva and blood, **South African Medical Journal**, v. 90, n.10, p. 1004-1007, 2000.

WENSING, A.M.J., VAN MAARSEVEEN, N.M., NIJHUIS, M. Fifteen years old HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance, **Antiviral Research**, v. 85, p. 59-74, 2010.

WHITTEMORE, R., KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, p. 546-553, 2005.

WHO. International drug monitoring: the role of the national centers. WHO Technical Report Series n. 498. Geneva: WHO, 1972.

WU, P. Y., CHENG, C. Y., LIU, C. E., LEE, Y. C., YANG, C. J., TSAI, M. S., CHENG, S. H., LIN, S. P., LIN, D. Y., WANG, N. C., LEE, Y. C., SUN, H. Y., TANG, H. J., HUNG, C. C. Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naïve HIV-positive patients receiving non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan. **PLoS One**, v. 12, 2017.

ZHAO, Y., ZHANG, M., SHI, C.X., ZHANG, Y., CAI, W., ZHAO, Q., LI, Y., LI, H., LIU, X., CHEN, L., MA, M., ZHANG, F., LIU, Z., WU, Z. Renal Function in Chinese HIV-Positive Individuals following Initiation of Antiretroviral Therapy. **PLoS ONE**, v. 10, 2015.

ANEXO – Lista de Fármacos Antirretrovirais padronizados pela RENAME

- Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa:

- Abacavir
 1. 20 mg/ml – Solução Oral
 2. 300 mg – Comprimido
- Didanosina
 1. 4 g - Pó para preparação extemporânea
- Estavudina
 1. 1 mg/ml – Pó para suspensão oral
- Lamivudina
 1. 100 mg – Comprimido Revestido
 2. 10 mg/ml – Solução Oral
- Tenofovir
 1. 300 mg - Comprimido
- Zidovudina
 1. 100 mg – Cápsula
 2. 10 mg/ml – Solução Injetável
 3. 10 mg/ml – Solução Oral

- Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa

- Efavirenz:
 1. 600 mg- Comprimido Revestido
 2. 30 mg/ml – Solução Oral
 3. 200 mg – Cápsula
- Nevirapina
 1. 200 mg - Comprimido
 2. 10 mg/ml – Suspensão Oral
- Etravirina
 1. 100 mg – Comprimido

- Inibidores de Protease

- Atazanavir

1. 200 mg – Cápsula

2. 300 mg – Cápsula

- Darunavir

1. 75 mg – Comprimido

2. 150 mg – Comprimido

3. 300 mg – Comprimido

4. 600 mg – Comprimido

- Ritonavir

100 mg – Comprimido

80 mg/ml – Solução Oral

- Saquinavir

1. 200 mg – Cápsula

- Tipranavir

1. 200 mg – Cápsula

2. 100 mg/ml – Solução Oral

- Raltegravir

1. 100 mg – Comprimido Mastigável

2. 400 mg – Comprimido Revestido

- Inibidores de Integrase

- Dolutegravir

1. 50 mg – Comprimido

- Inibidores de Fusão

- Enfuvirtida

1. 90 mg/ml – Pó liofilizado para solução injetável

- Maraviroque

1. 100 mg – Comprimido Revestido

- Associações em Dose Fixa

- Lopinavir + Ritonavir

1. 200 mg + 50 mg – Comprimido

2. 100 mg + 25 mg – Comprimido

3. 80 mg/ml + 20 mg/ml – Solução Oral
 - Tenofovir + Lamivudina
1. 300 mg + 300 mg – Comprimido Revestido
 - Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz
1. 300 mg + 300 mg + 600 mg – Comprimido
 - Zidovudina + Lamivudina
1. 300 mg + 150 mg – Comprimido Revestido



UFOP

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia



CERTIFICADO DE CORREÇÃO

Certifico que o aluno Raian Lopes Furtado, matrícula 10.1.2072, defendeu o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado **AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS PADRONIZADOS PELA RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS**, em 23 de agosto de 2017 e **REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.**

Ouro Preto, 30/08/2017

Assinatura do(a) orientador(a)