



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI-LIKA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE-
PPGBAS

BÁRBARA VICTÓRIA SARAIVA LIMA

**EFEITOS ADVERSOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS
INFECTADAS PELO HIV:** Dificuldades na adesão ao tratamento e mudanças dos
esquemas terapêuticos

Recife

2019

BÁRBARA VICTÓRIA SARAIVA LIMA

**EFEITOS ADVERSOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS
INFECTADAS PELO HIV: Dificuldades na adesão ao tratamento e mudanças dos
esquemas terapêuticos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Lima, Bárbara Victória Saraiva

Efeitos adversos à terapia antirretroviral em pessoas infectadas pelo HIV: dificuldades na adesão ao tratamento e mudanças dos esquemas terapêuticos / Bárbara Victória Saraiva Lima - 2019.

99 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Rafael Lima Guimarães

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndice e anexo.

1. AIDS 2. Drogas antirretrovirais 3. Falha terapêutica
I. Guimarães, Rafael Lima (orient.) II. Título

616.9792

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-144

Bárbara Victória Saraiva Lima

**EFEITOS ADVERSOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS
INFECTADAS PELO HIV: Dificuldades na adesão ao tratamento e mudanças dos
esquemas terapêuticos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 28/02/2019.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a Dra. Paula Sandrin Garcia
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

Às pessoas vivendo com HIV/AIDS.

Dedico

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me ensinaram a valorizar o conhecimento e o estudo. Devo a vocês tudo que fui capaz de construir.

À minha avó, por ser a pessoa mais forte do mundo e dividir comigo essa força. Seu amor e leveza transformam o meu mundo.

Às minhas irmãs e Junior, pelo amor, companhia e apoio de sempre.

Aos meus amigos, pelos sorrisos e distrações.

Ao meu orientador Rafael, um exemplo de profissional, meus sinceros agradecimentos pelo acolhimento, atenção e todos os ensinamentos.

Aos pesquisadores Antônio e Ronaldo, por toda ajuda que foi de fundamental importância para realização deste trabalho.

Aos profissionais do Instituto de Medicina Integral, pela colaboração para que eu desenvolvesse esse projeto em suas instalações.

Aos pacientes, que compreenderam a importância do estudo e se voluntariaram a participar.

À FACEPE, pelo apoio financeiro.

E a todos que não foram citados aqui, mas que de forma direta ou indireta, sempre torceram por mim e contribuíram para que este momento pudesse se concretizar.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

A terapia antirretroviral (TARV) mostrou-se associada ao surgimento de diversos efeitos colaterais e complicações em longo prazo, que acabam dificultando a adesão do paciente ao tratamento ou promovendo mudança do esquema antirretroviral. Neste sentido, o objetivo desse estudo foi determinar a frequência dos efeitos adversos e suas implicações na TARV em pacientes HIV positivos atendidos no Instituto de Medicina Integral (IMIP), em Recife-PE. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle a partir da análise de prontuários médicos de 499 pacientes. No nosso estudo, 69,53% dos pacientes apresentaram efeitos adversos. Os mais comuns foram náuseas, cefaleia, diarreia, tontura, dor abdominal e vômitos. Os pacientes que utilizaram esquemas contendo inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR), apresentaram mais efeitos colaterais do que os que utilizaram inibidores de protease (IP), no entanto, trocaram menos de esquemas antirretrovirais devido a esses efeitos do que aqueles que fizeram uso de IPs. A utilização de INNTR e a ocorrência de labilidade emocional, tontura, perturbações visuais/auditivas, sonolência e febre foram associadas estatisticamente. Enquanto que o uso de IP esteve associado a uma maior susceptibilidade em apresentar náuseas e vômitos. A ocorrência de efeitos colaterais foi o principal motivo para troca do regime antirretroviral, e 10,82% apresentaram adesão irregular ao tratamento por esse mesmo motivo. Foi observada associação estatística entre maior irregularidade no uso dos antirretrovirais e a utilização de esquemas contendo IPs como primeiro tratamento. Estes resultados mostram que a maioria dos pacientes convive com efeitos adversos durante a TARV, e que estes efeitos têm sido potenciais responsáveis nas alterações dos esquemas antirretrovirais, além de se apresentarem como uma das principais dificuldades na adesão. Dessa forma, fica clara a importância de entender, monitorar e tratar as reações adversas, a fim de manter a adesão do paciente e melhorar os resultados do tratamento.

Palavras-chave: AIDS. Drogas antirretrovirais. Falha terapêutica. TARV.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy has been shown to be associated with the emergence of several side effects and long-term complications, which make it difficult for patients to adhere to treatment or to promote a change in the antiretroviral regimen. In this sense, the objective of this study was to determine the frequency of adverse effects and their implications for ART in HIV-positive patients treated at the Institute of Integral Medicine (IMIP), Recife-PE. A case-control study was performed based on the medical records analysis of 499 patients. In our study, 69.53% of the patients presented adverse effects. The most common effects were nausea, headache, diarrhea, dizziness, abdominal pain and vomiting. Patients who used regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) presented more side effects than those using protease inhibitors (PIs), however, they switched less the antiretroviral regimens due to these effects than those using PIs. In our population, the use of NNRTIs were statistically associated with the occurrence emotional lability, dizziness, visual/auditory disorders, somnolence and fever. While the use of IP was associated with a greater susceptibility to nausea and vomiting. The side effects occurrence was the main reason for changing the antiretroviral regimen and 10.82% presented irregular treatment adherence for the same reason. A statistical association was observed between greater irregularity in the use of antiretrovirals and the use of schemes containing PIs as the first treatment. A statistical association was observed between greater irregularity in the use of antiretrovirals and the use of protease inhibitor-containing regimens as the first treatment. These results show that most patients live with adverse effects during ART, and these effects have been potentially responsible for changes in antiretroviral regimens in our study population. In addition, adverse reactions were presented as one of the main difficulties in adherence to treatment. Thus, the importance of understanding, monitoring and treating common adverse events is clear in order to maintain patient compliance and improve the results of antiretroviral treatment.

Keywords: AIDS. Antiretroviral drugs. Therapeutic failure. ART.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral, 2000-2016.....	21
Figura 2-	Status do alcance das metas 90-90-90. Brasil, 2019.....	23
Figura 3-	Estrutura do HIV-1.....	25
Figura 4-	Ciclo replicativo do HIV-1.....	27
Figura 5-	Progressão clínica da infecção pelo HIV-1.....	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Frequências dos efeitos adversos nos pacientes em tratamento antirretroviral atendidos no IMIP-PE.....	50
Gráfico 2-	Distribuição da ocorrência dos efeitos náuseas, tontura, cefaleia e diarreia antes e depois das primeiras quatro semanas de terapia antirretroviral (n=1161).....	50
Gráfico 3-	Motivos das trocas dos esquemas antirretrovirais nos grupos caso e controle (n=1161).....	57
Gráfico 4-	Pacientes em uso das Classes A ou B que deixaram de aderir ao tratamento antirretroviral devido aos efeitos adversos.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Medicamentos fornecidos pelo SUS aos pacientes soropositivos....	32
Tabela 2-	Tratamento inicial recomendado para adultos vivendo com HIV/AIDS.....	33
Tabela 3-	Reações adversas associadas às diferentes classes de antirretrovirais.....	39
Tabela 4-	Perfil dos pacientes em tratamento antirretroviral no IMIP-PE	47
Tabela 5-	Estratificação dos pacientes de acordo com o esquema antirretroviral utilizado.....	48
Tabela 6-	Frequência dos pacientes que apresentaram efeitos adversos de acordo com o regime terapêutico utilizado.....	49
Tabela 7-	Frequência de efeitos adversos nos pacientes que fizeram uso de fármacos da Classe A.....	51
Tabela 8-	Frequência de efeitos adversos nos pacientes que fizeram uso de fármacos da Classe B.....	52
Tabela 9-	Presença dos efeitos adversos de acordo com a ordem em que o esquema foi utilizado.....	55
Tabela 10-	Número de trocas dos esquemas antirretrovirais devido à presença de efeitos adversos, separados pelas classes das drogas.....	57
Tabela 11-	Esquemas antirretrovirais das classes A e B que mais promoveram trocas devido aos efeitos colaterais.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ATV	Atazanavir
AZT	Azidotimidina
CCR5	Receptor quimiocina tipo 5, do inglês <i>Chemokine (C-C motif) receptor 5</i>
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças, do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar
CD4+	Grupamento de diferenciação positivo 4, do inglês <i>Cluster of differentiation 4 positive</i>
CD8+	Grupamento de diferenciação positivo 8, do inglês <i>Cluster of differentiation 8 positive</i>
CRABP-1	Proteína Citoplasmática de Ligação a Ácido Retinóico tipo 1, do inglês <i>Cytoplasmic Retinoic Acid Binding Protein type 1</i>
CXCR4	Receptor quimiocina tipo 4, do inglês <i>Chemokine (C-X-C motif) receptor 4</i>
D4T	Estavudina
DAC	Doença Arterial Coronariana
DST	Doença Sexualmente Transmissível
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
FDA	Administração de Comidas e Remédios, do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
GAPA	Grupo de Apoio e Prevenção a AIDS

Hb	Hemoglobina
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus type 1</i>
HIV-2	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus type 2</i>
IAC	Inibidor antagonista do CCR5
II	Inibidor da enzima integrase
IF	Inibidor de Fusão
IMIP	Instituto de Medicina Integral
INTR	Inibidor Análogo a Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
INNTR	Inibidor Não Análogo a Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
INSTI	Inibidores de Integrase de Transferência de Cadeia, do inglês <i>Integrase Strand Transfer Inhibitors</i>
IP	Inibidor de protease do HIV-1
LPV/r	Combinação de lopinavir com ritonavir
LRP	Proteína Relacionada com Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade do inglês, <i>Low Density Lipoprotein-Receptor Related protein</i>
mm ³	Milímetro cúbico (s)
Mg	Miligrama(s)
mL	Mililitro(s)
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de chances, do inglês <i>Odds Ratio</i>
PPAR- γ	Receptor Ativador de Proliferação de Peroxissomo tipo gama, do inglês <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor type gama</i>
RAL	Raltegravir
RNA	Ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir

SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIV	Vírus da Imunodeficiência de Símios, do inglês <i>Simian Immunodeficiency Virus</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SRA	Síndrome Retroviral Aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir
TR	Transcriptase reversa
UNAIDS	Joint United Nations Program on HIV/AIDS
WHO	Organização Mundial de Saúde, do inglês <i>World Health Organization</i>
ZDV	Zidovudina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	OBJETIVOS.....	17
1.1.1	Objetivo geral.....	17
1.1.2	Objetivos específicos.....	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS).....	19
2.1.1	Histórico.....	19
2.1.2	Epidemiologia.....	21
2.1.3	Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo Um (HIV-1).....	23
2.1.4	Ciclo replicativo do HIV-1.....	25
2.1.5	Patogênese.....	27
2.2	A TERAPIA ANTI-HIV.....	30
2.2.1	Antirretrovirais.....	30
2.2.2	Efeitos adversos à terapia antirretroviral.....	34
2.2.3	Monitoramento e adesão dos pacientes em TARV.....	40
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	42
3.1	DESENHO DO ESTUDO E QUESTÕES ÉTICAS.....	42
3.2	ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS.....	42
3.3	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	43
3.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	44
4	RESULTADOS.....	46
4.1	PERFIL DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	46
4.2	FREQUÊNCIAS DOS EFEITOS ADVERSOS.....	48
4.2.1	Análises estatísticas entre as Classes A e B.....	53

4.3	MUDANÇAS DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS.....	56
4.4	ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL.....	59
5.	DISCUSSÃO.....	61
6	CONCLUSÃO.....	74
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95
	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	98

1 INTRODUÇÃO

Desde 1980, com o início da epidemia da AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) até hoje, muito tem sido feito para proporcionar melhor qualidade de vida aos portadores do HIV-1 (Vírus da Imunodeficiência Humana tipo um). Essa complexa doença causada pelo HIV se desenvolve de forma lenta e incerta culminando numa contagem de células T CD4+ inferior a 200 células/mm³, que, conseqüentemente, soma-se ao risco de aparecimento de neoplasias e infecções oportunistas (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1992; REIS et al., 2010).

Após a descoberta do HIV-1, muitos estudos foram realizados, resultando no desenvolvimento dos primeiros fármacos antirretrovirais. No entanto, logo a monoterapia antirretroviral se mostrou ineficaz contra a replicação viral, devido às mutações que ocorriam com facilidade no genoma do HIV-1 que conferiam resistência ao medicamento. Com isso, foi originada a terapia antirretroviral (TARV), que consiste na combinação de três ou mais drogas antirretrovirais e objetiva suprimir a replicação viral, obtendo níveis de carga viral abaixo do limite de detecção com uma esperada recuperação de linfócitos T (CRESSEY e LALLEMANT, 2007; TANG e SHAFER, 2012).

Já existem mais de vinte medicamentos disponíveis no combate ao HIV-1 sendo amplamente utilizados em todo o mundo. No Brasil, atualmente, o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para tratamento inicial é a dupla de tenofovir e lamivudina, que são Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INTR), associados ao dolutegravir, um inibidor da enzima integrase. Alternativamente a esse esquema, são prescritos dois INTR mais um Inibidor Não Nucleosídico da Transcriptase Reversa (INNTR), o efavirenz. As prescrições devem ser individualizadas, seguindo critérios como eficácia, durabilidade e tolerabilidade (HALLAL et al., 2010; ARTS et al. 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018c).

O desenvolvimento dessa terapia proporcionou a melhoria na qualidade e expectativa de vida dos portadores do HIV, passando de doença fatal à crônica e tratável. Apesar dos medicamentos promissores, com excelentes resultados

clínicos, os benefícios só serão alcançados se houver a adesão ao tratamento. A adesão refere-se à conduta do indivíduo no seguimento das prescrições medicamentosas, no que diz respeito à posologia, quantidade de medicamentos por horário, tempo de tratamento e às recomendações especiais. A não adesão, portanto, é um desafio e uma ameaça tanto para a saúde individual como para a saúde pública (GIR et al., 2005; BONOLO, GOMES e GUIMARÃES, 2007).

A potencial toxicidade dos fármacos e a possibilidade do desenvolvimento de resistência viral aos medicamentos permanecem como os principais limitantes ao sucesso da TARV. As mudanças dos esquemas podem ocasionar redução de opções possíveis em uma nova terapia, pela resistência cruzada que poderá se desenvolver a fármacos da mesma classe. Além de estar relacionado à transmissão de cepas virais resistentes, que é um problema em expansão fortemente relacionado com a não adesão ao tratamento (BONOLO, GOMES e GUIMARÃES, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; MACEDO et al., 2009).

Vários efeitos colaterais associados a todas as classes de antirretrovirais já foram descritos na literatura, e algumas pesquisas demonstram como eles interferem diretamente na adesão e contribuem para a troca de tratamento (MONFORTE et al., 2000; MACEDO et al., 2009). Neste sentido, o presente estudo visa avaliar a ocorrência de alterações clínicas em indivíduos HIV positivos atendidos no Instituto de Medicina Integral em Recife-PE, em decorrência da adesão ao esquema antirretroviral, e determinar quais as frequências de falhas na adesão e trocas de tratamento devido aos efeitos adversos aos antirretrovirais.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Determinar a frequência dos efeitos adversos e suas implicações no tratamento antirretroviral em pacientes HIV-positivos atendidos no Instituto de Medicina Integral de Pernambuco – IMIP.

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar a frequência dos pacientes que apresentaram efeitos adversos;
- Identificar quais esquemas terapêuticos causaram mais efeitos adversos e quais foram esses efeitos;
- Determinar a frequência de pacientes que trocaram de esquema terapêutico devido aos efeitos adversos;
- Determinar o número de pacientes que não aderiram ao tratamento em decorrência dos efeitos adversos, gerando falhas na supressão viral.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

2.1.1 Histórico

Os primeiros casos foram detectados nos Estados Unidos e na África, e a epidemia passou a adquirir importância a partir de 1981, quando o *Center for Disease Control and prevention* (CDC) publicou um relatório de informações epidemiológicas de cinco casos de pneumonia, causada por *Pneumocystis carinii*, e Sarcoma de Kaposi envolvendo homens jovens homossexuais previamente saudáveis, em Los Angeles. Na nota relatou-se que essa doença indicava uma disfunção do sistema imune e era adquirida através do contato sexual (CDC, 1981). Posteriormente, relatos de casos semelhantes surgiram em mais cidades americanas, como Nova York e São Francisco (CDC, 1982a).

Nos meses seguintes, outros relatos que incluíam haitianos heterossexuais usuários de drogas intravenosas e em seguida, hemofílicos com sinais típicos da doença, evidenciaram que o agente etiológico não era transmissível somente pelo sexo entre homossexuais, mas também por sexo heterossexual, e por sangue e hemoderivados contaminados, no entanto o agente causador permanecia desconhecido (CDC, 1982b). Em 1983, o CDC publicou que a AIDS era transmissível por um agente infeccioso e que o indivíduo portador poderia transmitir a doença antes mesmo de apresentar os sintomas, o que tornaria mais difícil a identificação dos infectados. Nesse mesmo ano, também publicou recomendações para a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (CDC, 1983).

A partir daí a AIDS ficou evidente em vários países e se tornou o problema de saúde mais desafiador das últimas décadas. Foi quando os estudos evoluíram e o retrovírus de células do sistema imune de pacientes com sintomas de AIDS, que mais tarde iria ser conhecido como o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1), foi isolado por dois grupos independentes, ainda em 1983 (BARRE-SINOUSI et al., 1983; GALLO et al., 1983; DE COCK, JAFFE e CURRAN, 2011). Estudos retrospectivos revelaram que o HIV-1 surgiu na África, derivado do Vírus da

Imunodeficiência de Símios (do inglês, *Simian Immunodeficiency Virus*, SIV) que infectava chimpanzés e, após mutações, passou a infectar humanos (GAO et al., 1999; DE COCK, JAFFE e CURRAN, 2011).

Em 1985, acontece a I Conferência Internacional de AIDS em Atlanta, onde 51 países anunciaram ter casos da doença na sua população, e chega ao mercado americano o primeiro teste anti-HIV disponibilizado na varredura dos bancos de sangue. Devido ao seu alto custo, infelizmente foi necessária a perda de várias vidas até que se passasse a utilizá-lo em larga escala (GUERCIO, 2002; PINTO, 2007). Nesse mesmo ano, no Brasil, surge o GAPA (Grupo de Apoio e Prevenção a AIDS), primeira organização não governamental de luta contra a AIDS, e em 1986, o Programa Nacional de DST/AIDS, tornando obrigatória a notificação de novos casos de AIDS às autoridades de saúde (GALVÃO, 2002; GUERCIO, 2002).

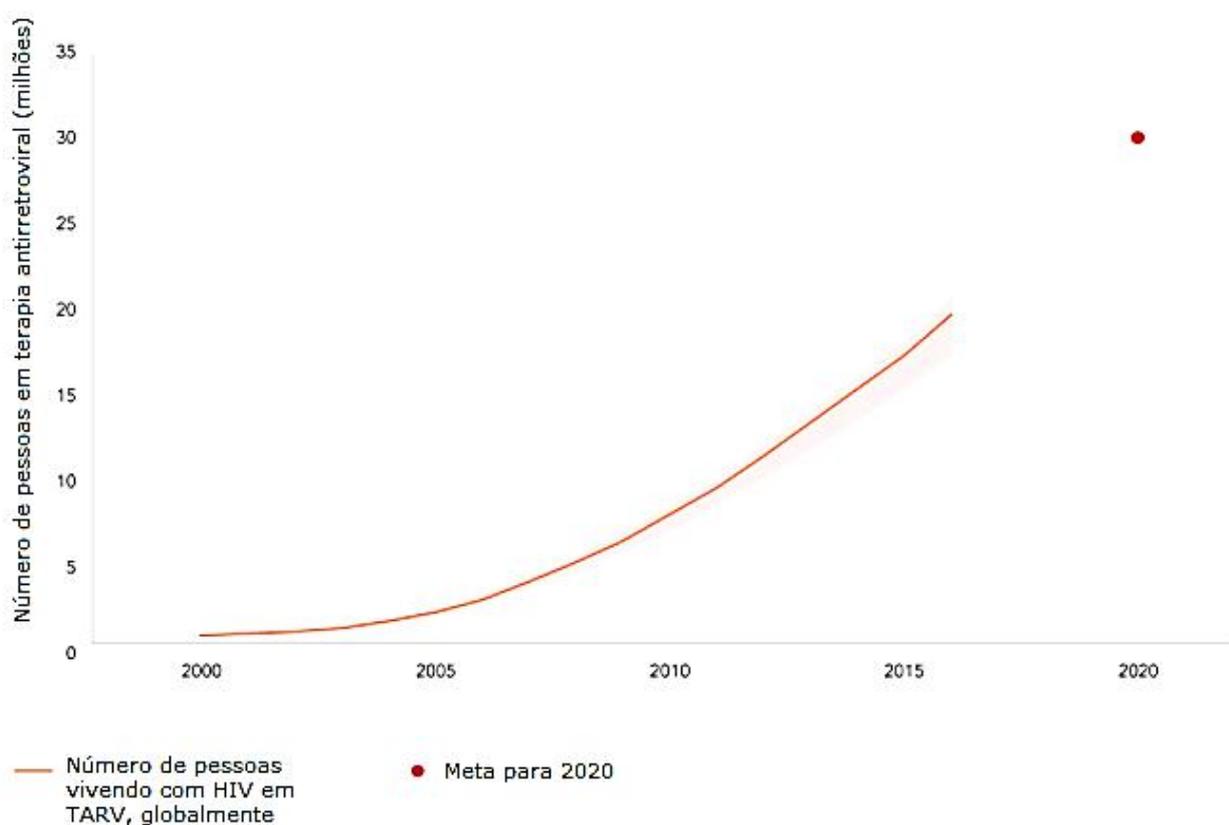
Com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), em 1988, o Ministério da Saúde inicia o fornecimento de medicamentos para tratamento das infecções oportunistas e o dia 1º de dezembro passa a ser adotado como o Dia Mundial de Luta contra a AIDS. Somente em 1991 é realizado o fornecimento gratuito dos antirretrovirais. Nessa época os casos da doença já ultrapassavam onze mil, e se iniciaram os estudos sobre o tratamento medicamentoso envolvendo várias drogas combinadas contra o HIV e a presença das doenças sexualmente transmissíveis como cofator para a transmissão da infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999a).

A partir de 1995, inicia-se um processo de queda na mortalidade, com maior intensidade nos anos de 1997 e 1998 (WALDVOGEL e MORAIS, 2016). E em 1999, são apontados os aparecimentos dos efeitos colaterais associados ao tratamento antirretroviral. Desde 2000, foram realizadas diversas campanhas incentivando o uso do preservativo, seringas descartáveis nos usuários de drogas e a biossegurança em saúde, que proporcionaram maior controle da disseminação do vírus. O Programa Nacional de DST e AIDS do Brasil foi considerado por várias agências de cooperação internacional como referência mundial, desde 2003 (ERLEN e MELLORS, 1999; ESTEVES et al., 2011).

2.1.2 Epidemiologia

De acordo com os relatórios mais recentes da UNAIDS, 36,7 milhões (30,8 milhões– 42,9 milhões) de pessoas em todo o mundo viviam com HIV em 2016, e até junho de 2017, 20,9 milhões de pessoas vivendo com HIV tinham acesso à terapia antirretroviral (Figura 1). Em 2015, eram 17,1 milhões. Desde o início da epidemia estima-se que 76,1 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e que 35 milhões de pessoas morreram por causas relacionadas à AIDS. Embora os números sejam considerados elevados, a análise comparativa entre os anos de 2010 a 2016 aponta uma redução de aproximadamente 16% no número de novas infecções (UNAIDS, 2017).

Figura 1. Pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral, 2000-2016.



Fonte: UNAIDS 2017 estimates. Global AIDS Monitoring, 2017.

A África Oriental e Austral tem o maior número de pessoas vivendo com HIV, cerca de 19,4 milhões e representa 43% do total global de novas infecções por HIV.

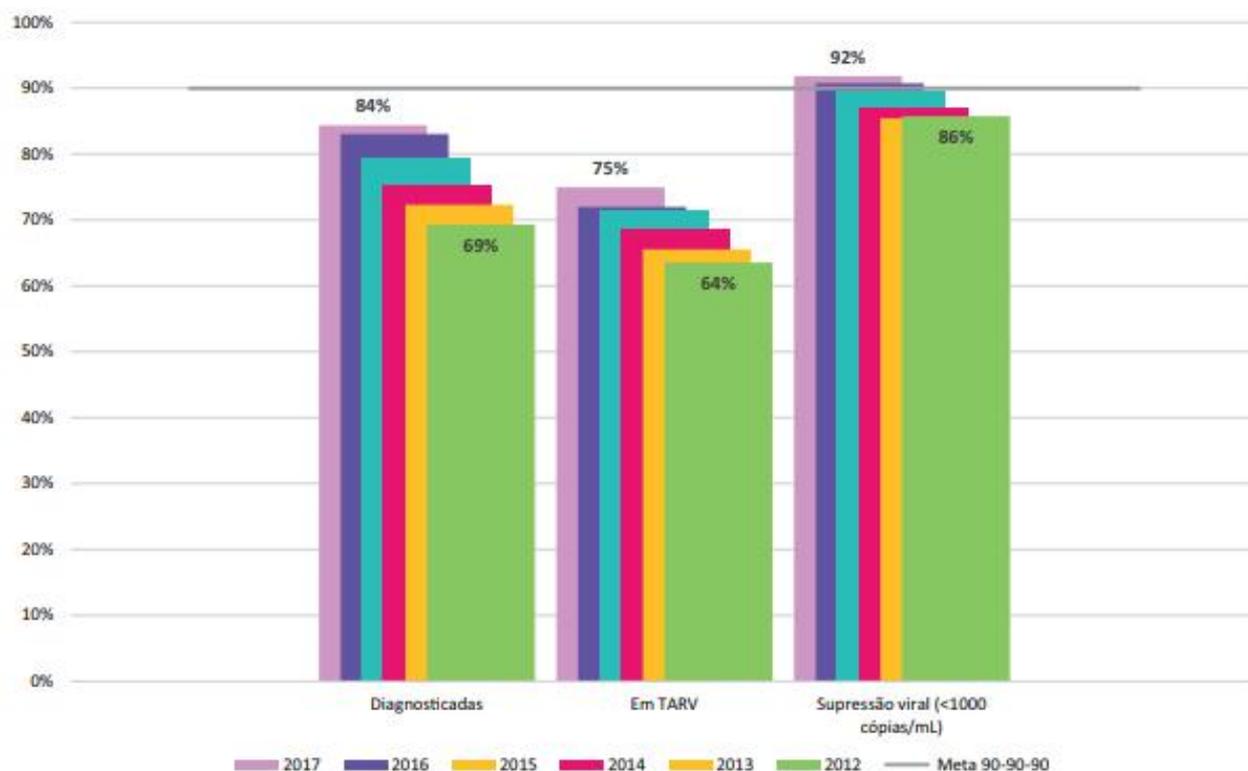
Na América Latina, em 2016, havia 1,8 milhões de pessoas infectadas, onde o Brasil é o país mais populoso e também o que mais concentra casos de novas infecções, correspondendo por 49% delas. Desde o início da epidemia, na década de 80, até junho de 2017, foram notificados aproximadamente 882.000 casos de AIDS no Brasil (MINISTERIO DA SAUDE, 2017a; UNAIDS, 2017).

A análise global indica que a transmissão entre heterossexuais vem sendo responsável pela maioria das infecções pelo HIV-1, com uma diminuição nos considerados grupos de risco, que incluem homossexuais, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo, o oposto do que aconteceu no início da epidemia. Outro fato importante é que mulheres, entre 15 e 24 anos, tem se apresentado como um grupo de alto risco para novas infecções nos últimos anos, principalmente na Europa, nas Américas e no Oeste Mediterrâneo (SHAW e HUNTER, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; UNAIDS 2017a).

Pela primeira vez, mais da metade de todas as pessoas que vivem com HIV no mundo (53%) agora têm acesso ao tratamento antirretroviral e, além disso, as mortes relacionadas à AIDS tiveram uma redução de 48% desde 2005. Considerando a continuidade desses avanços, os dados colocam o mundo no caminho certo para atingir o objetivo global de 30 milhões de pessoas em tratamento em 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; UNAIDS, 2017).

O Brasil hoje tem uma das maiores coberturas de tratamento antirretroviral entre os países de baixa e média renda. O gráfico abaixo representa o progresso brasileiro rumo às metas de tratamento 90-90-90, estabelecidas pelo UNAIDS, onde, até 2020, 90% das pessoas vivendo com HIV/AIDS saibam seu diagnóstico; destas, 90% estejam em TARV; e que 90% das pessoas em tratamento atinjam a carga viral indetectável. Em 2017, observou-se que de 84% das pessoas diagnosticadas, 75% estavam em tratamento, e das pessoas em TARV há pelo menos seis meses, cerca de 90% atingiram supressão viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Figura 2. Status do alcance das metas 90-90-90. Brasil, 2017.



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, 2018.

Com relação à distribuição por regiões do país, de 2007 até junho de 2017, foram notificados no Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), 194.217 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo a maior parte na região Sudeste (49,7%), seguida da região Sul (20,7%), Nordeste (15,6%), Norte (7,4%) e Centro-Oeste (6,7%). Na região Nordeste, 6937 casos (22,89%) são oriundos do estado de Pernambuco, que possui o segundo maior número de casos, precedido pela Bahia. Neste mesmo período, o número de óbitos em decorrência de AIDS em Pernambuco foi de 10.967, sendo o primeiro no ranking entre os estados do Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

2.1.3 Vírus da Imunodeficiência Humana tipo um (HIV-1)

O HIV-1 é um membro da subfamília dos lentivirus da família Retroviridae, essa subfamília inclui vírus capazes de provocar infecções persistentes, com evolução lenta, produzindo degeneração progressiva do sistema imune. Os

retrovírus são vírus que têm seu material genético constituído de RNA e apresentam a enzima transcriptase reversa, que é capaz de transformar o RNA viral em DNA complementar (cDNA). Este cDNA é inserido pela enzima integrase ao DNA da célula infectada para começar o ciclo viral (DIMMOCK, 1987; FAUCI, 1988; STINE, 2000).

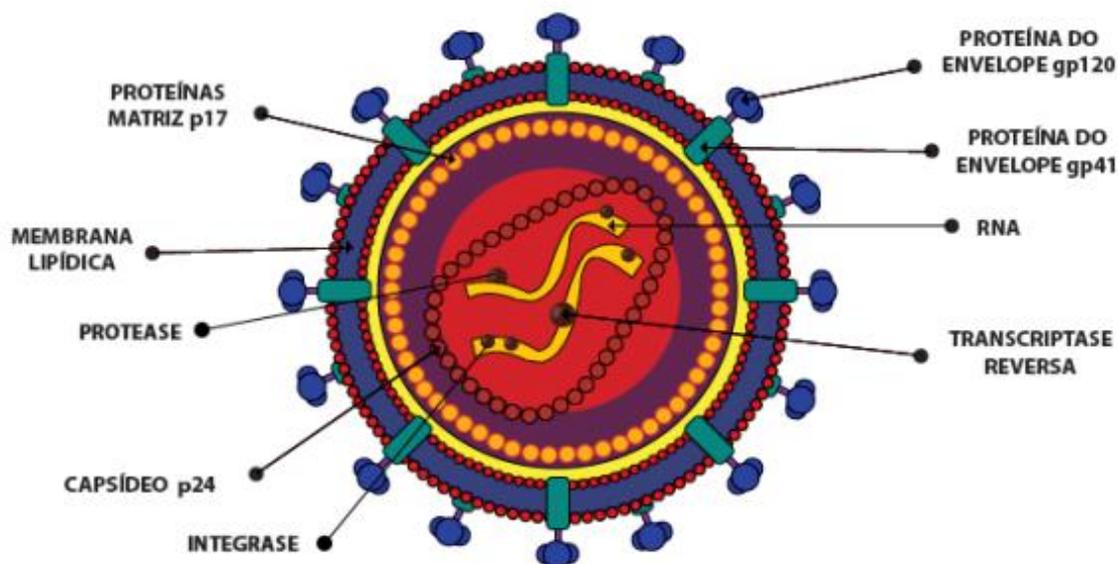
Atualmente, dois tipos são identificados como agentes etiológicos da AIDS, o HIV-1 e o HIV-2. Estes dois tipos diferenciam-se claramente em diversos parâmetros, como dispersão, patogenicidade, transmissibilidade, evolução da doença e susceptibilidade às drogas. O HIV-2 é endêmico na África Ocidental, enquanto que o HIV-1 possui ampla distribuição mundial, sendo responsável pela pandemia existente. O HIV-2 é menos virulento e transmissível do que o HIV-1, estando associado a um longo período de latência, levando ao desenvolvimento tardio da doença (TOURE-KANE et al., 2000; REN et al., 2002; LEMEY et al., 2003; WIGG, 2008).

Com a evolução das técnicas de biologia molecular foi possível identificar a variabilidade genética do HIV-1, que até o ano de 1992 não se conhecia, e suas variantes eram identificadas apenas com base em seu local de origem. O sequenciamento total do genoma viral possibilitou a classificação em subtipos, subsubtipos e em formas recombinantes circulantes (CRF) (LIITOLA et al., 1998; NEILSON et al., 1999). Quatro linhagens foram identificadas até o momento: M (*main/major*), O (*outlier*), N (*new* ou *New* ou *non-M/non-O*) e o Grupo P. A linhagem M é a mais frequente, responsável pela pandemia, e é dividida em nove subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K) (LAL, CHAKRABARTI e YANG, 2005; PLANTIER et al., 2009).

O vírus apresenta algumas características próprias, dentre elas a existência de uma camada mais externa, o envelope, que é constituído por lipídeos e proteínas, nele são encontradas as glicoproteínas 120 (gp120) e 41 (gp41). A gp120 é a mais externa, responsável pela ligação do vírus com as células hospedeiras, além de estar ligada à gp41, que atravessa o envelope viral. Na parte interna do envelope viral, existe uma estrutura proteica constituída pela proteína 17 (p17), que abriga o capsídeo viral, constituído pela proteína p24, que envolve duas fitas de RNA

(genoma viral) e as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease (FAUCI, 1988; STINE, 2000). A estrutura do HIV-1 está representada na Figura 3.

Figura 3. Estrutura do HIV-1.



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, 2014.

2.1.4 Ciclo replicativo do HIV-1

O HIV tem afinidade por células que expressam o receptor CD4 e os correceptores de quimiocinas, que são o CCR5 e o CXCR4. Nestas se incluem os linfócitos T CD4+; monócitos e macrófagos (CD68+) presentes em linfonodos, baço, fígado, cérebro, pulmão e medula óssea; e células dendríticas presentes em centros germinais linfóides e superfícies linfoepiteliais, tais como vagina, amídalas e reto (LUCAS e NELSON, 2015). Quando entra em contato direto com mucosas ou tecidos lesados, o vírus adentra o tecido e dá início ao processo de replicação, representado na figura 4 (CARTER e EHRLICH, 2008; FANALES-BELASIO et al., 2010).

Para a entrada do vírus na célula, primeiro deve ocorrer a acoplagem do gp 120 aos receptores CD4 e posteriormente aos correceptores CCR5 e CXCR4 (1). Depois ocorre a ativação da proteína gp41 e a fusão entre o envoltório viral e a

membrana celular (2) (FANALES-BELASIO et al., 2010). Uma vez dentro da célula hospedeira, o capsídeo libera o RNA viral para dentro do citoplasma desta célula, através do desnudamento (3). Após a liberação do material genético viral, a transcriptase reversa utiliza RNA viral para produzir DNA (4) (FAUCI, 1988; GREENE, 1993; STINE, 2000; ARHEL, 2010). O filamento de DNA retroviral se move para o núcleo (5), onde é inserido no DNA do hospedeiro e torna-se um pró-vírus (6). A integração do DNA do HIV ao DNA do hospedeiro é realizada pela enzima integrase e é um processo irreversível (MICHAUD et al., 2012).

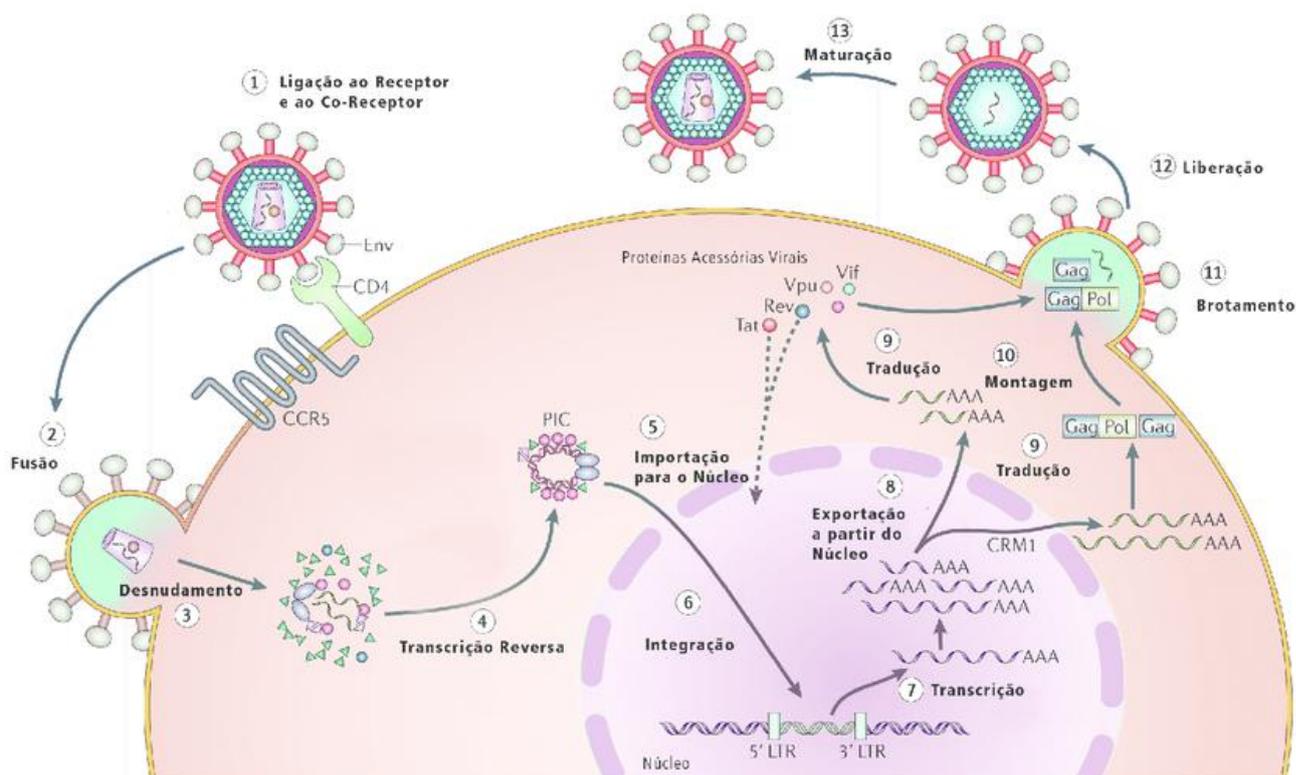
A partir desse momento, o vírus passa a controlar a síntese celular, iniciando, no núcleo da célula hospedeira, a produção de RNA mensageiro viral (7), que será utilizado na síntese das proteínas e do genoma viral. Todos os RNAs produzidos saem do núcleo para o citoplasma da célula (8). No citoplasma, as proteínas são sintetizadas como grandes moléculas precursoras (Gag, Gag-Pol e Env) (9), que posteriormente são cortadas por ação de enzimas proteases, durante o processo de maturação viral (13) (HUTCHINSON, 2001). Em seguida, novas partículas virais se formam (10) e são enxertadas a partir da membrana da célula hospedeira (11 e 12), iniciando um novo ciclo (MICHAUD et al., 2012).

Essas partículas virais maduras liberadas no meio extracelular, no plasma sanguíneo e em certas secreções corporais como o sêmen, fluido vaginal e o leite materno, podem ser transmitidas para outro indivíduo, principalmente através do contato sexual desprotegido, amamentação ou uso de seringas contaminadas (KILMARX, 2009). No momento em que o linfócito recebe estímulo para se reproduzir, ele é ativado e se replica, porém, a replicação do vírus é bem mais numerosa, causando a morte dos linfócitos e liberando muito mais vírus na corrente sanguínea para que infectem outros linfócitos. Deste modo, um único linfócito permite a infecção futura de diversos outros e com isso a população de linfócitos T CD4 vai diminuindo gradativamente (GOLDMAN, 2005).

O planejamento dos fármacos usados para suprimir a carga viral, conhecidos como antirretrovirais, é direcionado, em sua maioria, a impedir que o HIV-1 conclua seu ciclo de replicação e maturação. Estratégias que visam inibir as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease, a fusão do envelope com a célula alvo e

a ligação com quimiocinas são alguns exemplos (MICHAUD, et al., 2012). A figura 4, adaptada de Engelman e Cherepanov (2012), esquematiza o ciclo replicativo do HIV-1.

Figura 4. Ciclo replicativo do HIV-1.



Fonte: Adaptado de Engelman & Cherepanov, 2012.

2.1.5 Patogênese

A infecção pelo HIV-1 pode ser definida em três fases (FAUCI, 1993). A primeira delas é a fase aguda, que tem duração de 3 a 4 semanas e é caracterizada por uma grande quantidade de vírus circulando no plasma sanguíneo, frequentemente em titulações superiores a 10^6 cópias/mL de plasma, onde a resposta imune adaptativa ainda não foi desenvolvida, e conseqüentemente, aumenta o potencial infeccioso do indivíduo. Essa fase pode ou não ser sintomática. Apenas um terço dos adultos infectados apresentam sintomas nos primeiros seis meses após a exposição ao vírus, como febre, mal-estar e até encefalite

(SLEASMAN e GOODENOW, 2003; GROSSMAN et al., 2006; WARRILOW, STENZEL e HARRICH, 2007).

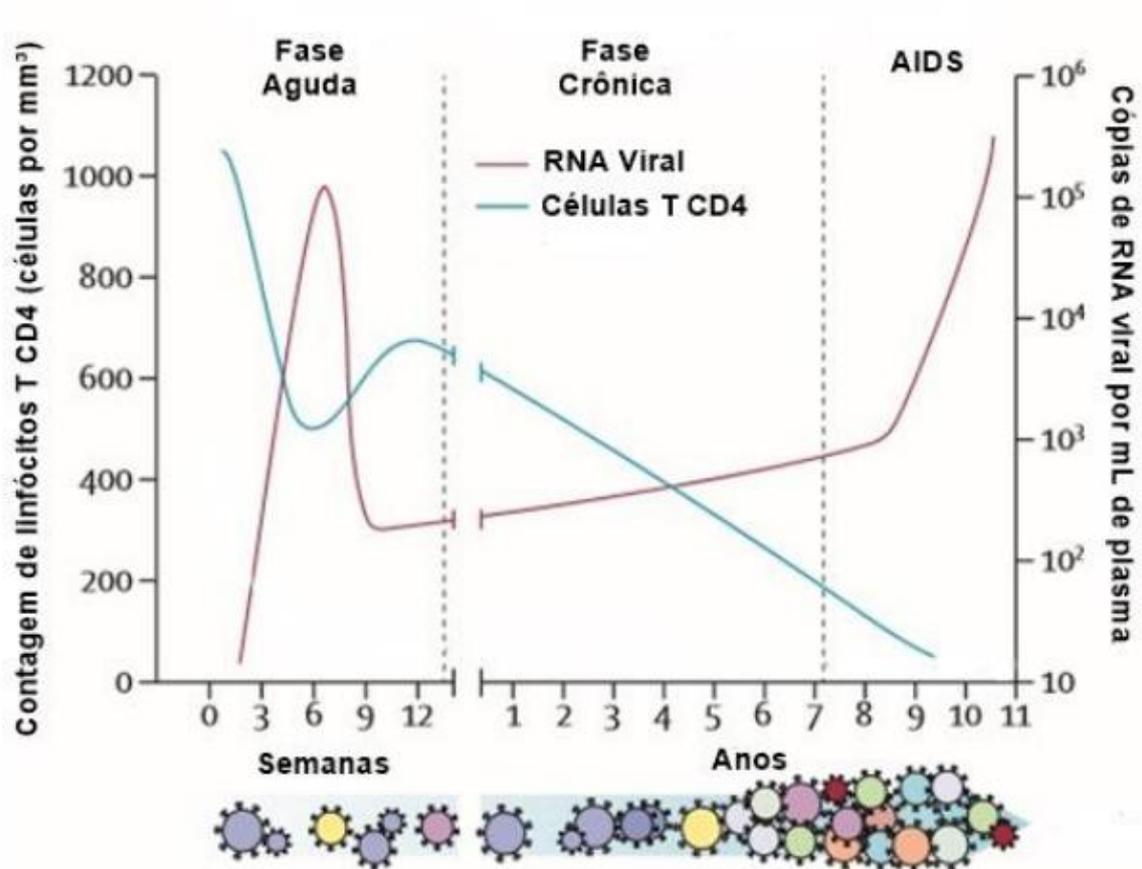
Ainda nessa fase, ocorre um surto de replicação viral, que atinge seu nível máximo em 21 a 28 dias após o contato com o patógeno, associado a um enorme declínio no número de linfócitos T CD4+ (CADOGAN e DALGLEISH, 2008; MCMICHAEL et al., 2010). Alguns indivíduos podem desenvolver sintomas da Síndrome Retroviral Aguda (SRA), que incluem febre, sudorese, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaleia. Também podem ocorrer meningite asséptica, neurite periférica sensitiva ou motora, paralisia do nervo facial ou síndrome de Guillan-Barré. Além de linfadenomegalia, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia, depressão e sintomas digestivos. No entanto, o comprometimento do fígado e do pâncreas é raro na SRA (KAHN e WALKER, 1998; SLEASMAN E GOODENOW, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Apesar de uma forte reação imune acontecer ao final da fase aguda, que provoca um decréscimo da carga viral e aumento da contagem de células T CD4+ circulantes, o hospedeiro não é capaz de eliminar a infecção (GROSSMAN et al., 2006; WARRILOW, STENZEL e HARRICH, 2007). Neste momento a doença entra na fase crônica. A infecção pode ser assintomática durante muitos anos, na maioria dos indivíduos (HO et al., 1995; FORD, PURONEN e SERETI, 2009). E o que acontece nessa fase é que ao longo dos anos de doença crônica pelo HIV-1, a capacidade de restauração do sistema imune vai sendo exaurida e este encontra dificuldade em repor as células destruídas pelo vírus, resultando em um contínuo déficit de células T CD4+ (SLEASMAN E GOODENOW, 2003).

A imunodeficiência avançada, juntamente com o aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definido por AIDS, caracterizando a terceira fase da doença (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1992; DAAR, et. al., 2001). Nessas situações, a contagem de linfócitos T CD4+ se encontra abaixo de 200 células/mm³, na maioria das vezes. O tempo médio estimado para que um indivíduo que não esteja em tratamento com antirretrovirais leve do contágio até o aparecimento da forma avançada da doença é de dez anos (Figura 5) (DAAR et. al., 2001; HUTCHINSON, 2001). Com o uso da terapia antirretroviral é possível prolongar a

sobrevida do paciente com apenas sintomas leves, em alguns casos, ou sem nenhum deles por muitos anos (BROCKMEYER et al., 2000; JAFFAR et al., 2004).

Figura 5. Progressão clínica da infecção pelo HIV-1.



Fonte: Adaptado de Maartens et al., 2014.

2.2 A TERAPIA ANTI-HIV

2.2.1 Antirretrovirais

Nos primeiros anos após a descoberta do HIV-1, muitos estudos foram realizados com o intuito de desenvolver um tratamento e encontrar uma possível cura para a infecção. Assim, em 1987, foi lançado o primeiro medicamento com efeito antirretroviral licenciado para uso clínico contra o HIV, conhecido como azidotimidina (AZT) ou zidovudina (ZDV). Ensaios clínicos demonstraram que o AZT aumentava a sobrevida dos pacientes, embora não de forma prolongada (MONTANER et al., 1998; WALENSKY et al., 2006). A partir daí, iniciou-se uma busca por novos medicamentos capazes de combater o vírus causador da AIDS (VELLA et al., 2012).

O acesso universal à terapia antirretroviral foi efetivado no Brasil a partir de 1991 com o uso da monoterapia com zidovudina (GRANGEIRO et al., 2011). O uso de apenas um antirretroviral logo se demonstrou ineficaz para obter a supressão da replicação viral. Isso ocorreu devido à alta taxa de mutações que ocorrem no genoma do HIV-1, provocadas pela transcriptase reversa. Essa enzima é sujeita a erros e não possui um mecanismo de correção, assim, devido à alta replicação viral nas células infectadas, se houver o surgimento de uma mutação que confira resistência ao medicamento, ela será selecionada devido à pressão seletiva imposta pelo antirretroviral. Com isso, essa variante se tornará cada vez mais frequente e o tratamento será ineficaz (TANG, KANKI e SHAFER, 2012).

A partir disso, baseado na observação de ensaios clínicos, concluiu-se que o tratamento antirretroviral apresentaria maior êxito se houvesse a combinação de mais de um antirretroviral atuando em sítios alvos distintos na replicação do vírus (HAMMER et al., 1996). Essa associação reduz as chances de resistência viral, tornando o prognóstico dos indivíduos mais eficiente e eficaz, promovendo a queda da carga viral e recuperação do sistema imune. Essa terapia combina três ou mais fármacos antirretrovirais e é conhecida como terapia antirretroviral (TARV) (LEDERGERBER et al., 1999; CRESSEY e LALLEMANT, 2007).

No Brasil, a TARV foi introduzida em 1996, e em 2006 já estavam disponíveis no mercado mais de 16 drogas contra o HIV. Atualmente, 22 fármacos são disponibilizados pelo SUS no tratamento contra o vírus, em 38 apresentações farmacêuticas (Tabela 1). A disponibilidade da medicação antirretroviral na política de acesso universal gerou enormes benefícios, tanto no âmbito da assistência individual e qualidade de vida dos pacientes, quanto no âmbito coletivo, com a afirmação de uma política de inclusão social de indivíduos vivendo com HIV/AIDS e a redução da infecciosidade (GRANGEIRO et al., 2006). As drogas que compõem essa terapia podem ser divididas nas seguintes classes, de acordo com o seu modo de ação:

- Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INTR): são análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos que interrompem a síntese do material genético do vírus.
- Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR): impedem a síntese do material genético do vírus por se ligarem a sítios alostéricos da transcriptase reversa, inibindo sua atividade.
- Inibidores da Protease (IP): interagem com a protease viral, impedindo o processamento correto das proteínas, abolindo sua infectividade.
- Inibidores de Fusão (IF): ligam-se a proteínas de membrana celulares que servem de receptores ou correceptores para o vírus, impedindo a fusão do vírus na membrana da célula hospedeira.
- Inibidores da Integrase (II): bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano. Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.
- Inibidores Antagonistas do CCR5 (IAC): classe também conhecida como inibidores de entrada, estes fármacos bloqueiam os correceptores CCR5, utilizadas pelo HIV para entrar na célula (CRESSEY e LALLEMANT, 2007; TOZZI, 2010; MICHAUD et al., 2012; BARREIRO et al., 2014).

Tabela 1. Medicamentos fornecidos pelo SUS aos pacientes soropositivos.

	Medicamento	Siglas	Posologia	Unidade de Fornecimento
1	Abacavir	(ABC)	300mg	Comprimido revestido
2	Abacavir	(ABC)	solução oral	Frasco
3	Atazanavir	(ATV)	200mg	Cápsula gelatinosa dura
4	Atazanavir	(ATV)	300mg	Cápsula gelatinosa dura
5	Darunavir	(DRV)	75mg	Comprimido revestido
6	Darunavir	(DRV)	150mg	Comprimido revestido
7	Darunavir	(DRV)	600mg	Comprimido revestido
8	Dolutegravir	(DTG)	50mg	Comprimido revestido
9	Efavirenz	(EFZ)	200mg	Cápsula gelatinosa dura
10	Efavirenz	(EFZ)	600mg	Comprimido revestido
11	Efavirenz	(EFZ)	solução oral	Frasco
12	Enfuvirtida	(T20)	-	Frasco-ampola
13	Entricitabina + Tenofovir	-	200mg + 300mg	Comprimido revestido
14	Estavudina	(d4T)	pó para solução oral	Frasco
15	Etravirina	(ETR)	100mg	Comprimido revestido
16	Etravirina	(ETR)	200mg	Comprimido revestido
17	Fosamprenavir	(FPV)	50mg/mL	Frasco
18	Lamivudina	(3TC)	150mg	Comprimido revestido
19	Lamivudina + Zidovudina	(AZT) + (3TC)	150 + 300mg	Comprimido revestido
20	Lamivudina	(3TC)	solução oral	Frasco
21	Lopinavir + Ritonavir	(LPV/r)	100mg + 25mg	Comprimido revestido
22	Lopinavir + Ritonavir	(LPV/r)	80mg/mL + 20mg/mL - solução oral	Frasco
23	Lopinavir/ritonavir	(LPV/r)	200mg + 50mg	Comprimido revestido
24	Maraviroque	(MVC)	150mg	Comprimido revestido
25	Nevirapina	(NVP)	200mg	Comprimido simples
26	Nevirapina	(NVP)	suspensão oral	Frasco
27	Raltegravir	(RAL)	100mg	Comprimido mastigável
28	Raltegravir	(RAL)	400mg	Comprimido revestido
29	Ritonavir	(RTV)	100mg	Comprimido revestido
30	Ritonavir	(RTV)	80mg/mL	Frasco
31	Tenofovir	(TDF)	300mg	Comprimido revestido
32	Tenofovir + Efavirenz	(TDF) + (EFZ)	300mg + 300mg	Comprimido revestido
33	Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	(TDF) + (3TC) + (EFZ)	300mg + 300mg + 600mg	Comprimido revestido
34	Tipranavir	(TPV)	100mg/mL	Frasco
35	Tipranavir	(TPV)	250mg	Cápsula gelatinosa mole
36	Zidovudina	(AZT)	100mg	Cápsula gelatinosa dura
37	Zidovudina	(AZT)	solução injetável	Frasco-ampola
38	Zidovudina	(AZT)	xarope	Frasco

Fon

te: Adaptado de DIAHV/SVS/MS <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>> (Acesso em 06/09/2018).

De acordo com as diretrizes nacionais atuais, na primeira linha de tratamento recomenda-se a utilização de dois INTR (tenofovir e lamivudina) mais o dolutegravir (DTG), que é um inibidor da integrase. Em casos de gestação esta droga deverá ser substituída pelo raltegravir (RAL), outro inibidor de integrase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018c). Até 2017, o Ministério da Saúde recomendava a utilização de dois INTR associados ao efavirenz na primeira linha, e alternativamente dois INTR mais um inibidor de protease, preferencialmente a combinação de lopinavir mais ritonavir (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). No quadro abaixo (Tabela 2) está representado o tratamento inicial recomendado para adultos vivendo com HIV/AIDS.

Tabela 2. Tratamento inicial recomendado para adultos vivendo com HIV/AIDS.

SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Adultos em início de tratamento^(a)	TDF ^(b) /3TC + DTG ^(c)	(300mg/300mg) "2 x 1"+ 50mg 1x/dia	
Coinfecção TB-HIV^(d) sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF ^(b) /3TC/EFV	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFV para DTG.
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo^(d): LT-CD4+ <100 céls/mm³ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/ doença grave Tuberculose disseminada	TDF ^(b) /3TC + RAL	(300mg/300mg) "2 x 1" 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses

Fonte: Ministério da Saúde, 2018.

Os demais antirretrovirais são indicados nos casos em que tenha ocorrido falha virológica ou reações adversas ao esquema de primeira linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). A falha virológica é caracterizada por carga viral plasmática detectável após seis meses do início ou modificação do tratamento antirretroviral, ou

por detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência de tratamento. O principal parâmetro para a definição de falha terapêutica é a presença de falha virológica, e diversos fatores podem contribuir para que isso ocorra, dentre eles a não adesão do paciente ao tratamento, fatores genéticos individuais que interferem no metabolismo dos antirretrovirais e a resistência viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O sucesso terapêutico é caracterizado pela supressão da replicação viral, (comumente <50 cópias/mL de plasma) com uma considerável recuperação das taxas de células T CD4+ (sucesso imunológico), estendendo-se por longos períodos sem sintomatologia clínica associada à AIDS (PRABHAKAR et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Quando não há recuperação de células T CD4+, os pacientes entram em falha clínica, que é o processo definido pela presença de sintomas, após seis meses de TARV, que caracterizam a evolução para a síndrome. Cerca de 15 a 30% dos pacientes em tratamento não obtém o sucesso imunológico, mesmo obtendo o virológico (CORBEAU e REYNES, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

O desenvolvimento da TARV proporcionou uma enorme melhoria na qualidade e expectativa de vida dos portadores do HIV, transformando uma infecção anteriormente fatal, em crônica e tratável (TOZZI, 2010). Avanços nos estudos envolvendo esses medicamentos trazem melhorias na toxicidade, potência terapêutica e tolerância por parte do paciente para permitir supressão viral durável para a maioria dos infectados (THOMPSON et al., 2010). No entanto, apesar dos benefícios trazidos por essa terapia, a potencial toxicidade dos fármacos e a possibilidade do desenvolvimento de resistência viral aos medicamentos permanecem como os principais limitantes ao seu sucesso (MONTESSORI et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; MICHAUD et al., 2012).

2.2.2 Efeitos adversos à terapia antirretroviral (TARV)

Os efeitos adversos desempenham um papel crucial na adesão à TARV por parte dos pacientes e este é talvez o determinante mais significativo para o sucesso

da terapia (MONFORTE et al., 2000). Além disso, eles são responsáveis pela mudança dos esquemas terapêuticos em grande parte dos casos, e essas alterações no tratamento podem ocasionar redução de opções possíveis em uma nova terapia, pela resistência cruzada que poderá se desenvolver a fármacos da mesma classe (MONFORTE et al., 2000; MACEDO et al., 2009).

Por ser um tratamento com duração definitiva, este está atrelado ao surgimento de diversos efeitos colaterais, leves e severos, e alguns extremamente prejudiciais à saúde que podem, inclusive, levar ao risco de morte (MONTESSORI et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A Organização Mundial de Saúde classifica as reações adversas, de acordo com sua severidade, em 4 graus:

- Leve ou Grau 1: sintomas que causam nenhuma ou mínima interferência nas atividades sociais e funcionais habituais dos indivíduos;
- Moderada ou Grau 2: são sintomas que causam maior interferência com atividades sociais e funcionais habituais, mas não impedem que o paciente exerça tais atividades;
- Severa ou Grau 3: são sintomas que levam o indivíduo à incapacidade de realizar atividades sociais e funcionais habituais;
- Potencialmente Fatal ou Grau 4: são sintomas que causam incapacidade de o indivíduo realizar cuidados pessoais básicos ou intervenção médica ou operatória indicada para prevenir danos permanentes, incapacidade persistente ou morte (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Alguns efeitos leves ocorrem no início do tratamento e são comuns a maioria dos regimes antirretrovirais, como efeitos gastrointestinais (inchaço, náuseas e diarreia). Estes podem ser transitórios ou persistir durante toda a terapia, e são os principais motivos para a descontinuação da TARV na fase inicial (KIM et al., 2015). Outros efeitos comuns são a fadiga e a dor de cabeça causadas pela azidotimidina (AZT) e os distúrbios neuropsiquiátricos associados à efavirenz (EFV) (MONTESSORI et al., 2004).

Ligados à classe dos inibidores de protease (IPs), estão as alterações metabólicas que incluem a dislipidemia, definida pelo aumento do colesterol sérico e

dos triglicerídeos, a resistência à insulina e até diabetes mellitus, que promovem maior risco de doenças cardiovasculares nesses pacientes (DOMINGOS, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A síndrome lipodistrófica, caracterizada pelo conjunto dessas alterações citadas anteriormente, possui efeito extremamente deletério na autoestima das pessoas vivendo com HIV/AIDS, podendo agravar os sintomas de depressão e o isolamento afetivo e social (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Estima-se que sua prevalência nessa população varie de 1 a 84% (HO & HSUE, 2011; FINKELSTEIN et al., 2015).

Essa síndrome foi oficialmente descrita em 1997, pelo Food and Drug Administration (FDA), órgão norte-americano regulador da liberação e uso de medicamentos, quando foram observados os primeiros casos de redistribuição da gordura corporal associados à utilização de indinavir (LUMPKIN, 1997). Com o surgimento de novos IPs, logo se concluiu que essa característica não era um efeito exclusivo desse medicamento (TANWANI e MOKSHAGUNDAM, 2003; MONTESSORI, 2004). Para o tratamento, várias estratégias incluindo exercícios físicos, orientação nutricional, minimização da exposição aos antirretrovirais (retardo no início da utilização da TARV e mudança de medicamentos) e tratamentos cirúrgicos, têm sido exploradas com diversos graus de sucesso (COSTA et al., 2018).

Há duas hipóteses principais sobre os mecanismos de interferência dos inibidores de protease no metabolismo lipídico. Uma delas é sobre a similaridade entre o sítio ativo viral (onde ocorre a ligação dos IPs) e proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, como exemplo, a inibição da CRABP-1 (do inglês, *Cytoplasmic Retinoic Acid Binding Protein type 1*) e da LRP (do inglês, *Low Density Lipoprotein- Receptor Related Protein*). Com a ocupação do sítio da CRABP-1, ocorrem alterações na diferenciação e apoptose dos adipócitos por inibir a atividade dos PPAR- γ (do inglês, *Peroxisome proliferator activated receptor type gama*), levando à lipoatrofia que resulta na diminuição na secreção de adiponectina com consequente aumento de triglicerídeos e de ácidos graxos livres (YU et al., 2005; KRAMER et al., 2009)

Em consequência à inibição da LRP, ocorre a diminuição do complexo LRP - lipase plasmática, que leva a redução da hidrólise plasmática e captação dos

triglicerídeos pelo fígado. A outra hipótese sugere que o mecanismo que leva a dislipidemia é a competição entre o inibidor de protease e quilomícrons remanescentes pelos receptores hepáticos. A ligação do IP ao hepatócito impede a retirada dos quilomícrons remanescentes do plasma e tem como consequência o aumento de triglicerídeos circulantes (YU et al., 2005; KRAMER et al., 2009; BONIFÁCIO et al., 2017).

Associados aos INTRS existem alguns efeitos colaterais graves, como anemia secundária ao uso de AZT e reações de hipersensibilidade envolvendo o uso de abacavir (ABC). Também podem causar toxicidade mitocondrial, levando à acidose metabólica, esteatose hepática, e dislipidemias (MONTESSORI et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O Tenofovir (TDF) foi associado ao desenvolvimento de nefropatias e deficiência na reabsorção tubular (MONTESSORI et al., 2004).

A anemia nos pacientes HIV positivos está bem documentada, determinando menor sobrevida e maior risco de progressão para AIDS, particularmente nas formas graves, definidas por $Hb < 8g\ dL$ (VOLBERDING et al., 2004). O Biovir®, combinação de AZT e 3TC (lamivudina), é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento antirretroviral, tal escolha ocorre devido a sua resposta ser segura e eficaz no controle da carga viral. No entanto, o AZT é a droga mais importante no desencadeamento ou piora dos níveis de anemia. Quando ocorre toxicidade, o fármaco pode ser substituído por TDF ou ABC. A prescrição de TDF para início de tratamento já é uma realidade em vários países, em outros existe uma restrição devido ao custo superior deste medicamento (FORNA et al., 2010; LEITE, 2010).

Os INNTRs podem provocar hepatotoxicidade por reação de hipersensibilidade ou por toxicidade direta dos medicamentos. A nevirapina é a droga mais associada à hepatotoxicidade, na maioria das vezes, por hipersensibilidade. O efavirenz também pode causar hepatotoxicidade por ação direta, porém de forma menos frequente (MONTESSORI et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Também são relacionados a alterações no sistema nervoso central, tais como insônia, pesadelos, dores de cabeça e tonturas. Fármacos dessa

classe são os principais responsáveis por causar rash cutâneo, em particular a nevirapina (MONTESSORI et al., 2004; KIM et al., 2015).

Atualmente existe um único medicamento na classe dos inibidores da fusão, designado por T-20 (enfuvirtide, Fuzeon®), somente é prescrito em circunstâncias muito raras e específicas e seu uso ainda não foi associado a efeitos colaterais. Pacientes em uso de maraviroc, inibidor do CCR5, apresentaram apenas efeitos leves, como náuseas, diarreia, astenia e cefaleia, e em casos mais raros problemas hepáticos e reações alérgicas (ALCORN, CORKERY E HUGHSON, 2013). Da classe dos inibidores da enzima integrase, dolutegravir, que hoje integra a primeira linha de tratamento recomendada, e raltegravir, podem causar hepatotoxicidade e reações de hipersensibilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). A tabela abaixo resume as reações adversas mais comumente associadas às diferentes classes de antirretrovirais.

Tabela 3. Reações adversas associadas às diferentes classes de antirretrovirais.

CLASSE	MEDICAMENTO	EFEITOS ADVERSOS
INTRs	Zidovudina	anemia, náusea, rash, miopatia, dislipidemia
	Lamivudina	pancreatite, neuropatia periférica
	Estavudina Didanosina	náusea, lipostrofia, dislipidemia, pancreatite, acidose láctica, esteatose hepática, doenças cardiológicas
	Abacavir	reação de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, doenças cardiológicas
	Tenofovir	insuficiência renal, perda óssea
INNTRs	Efavirenz	reações adversas do SNC, rash, hepatotoxicidade, lipostrofia, teratogenicidade, hipertrigliceridemia
	Nevirapina	rash, reação de hipersensibilidade, hepatotoxicidade
	Etravirina	rash, hepatotoxicidade
IPs	Todos os IPs	náusea, diarreia, rash, dislipidemia, resistência à insulina, hepatotoxicidade
	Atazanavir	icterícia, nefrolitíase
	Indinavir	icterícia, nefrolitíase
	Lopinavir Fosamprenavir	doenças cardiológicas
IIs	Raltegravir	rabdomiolise, miopatia, mialgia, hepatotoxicidade, rash e reação de hipersensibilidade
	Dolutegravir	reação de hipersensibilidade, hepatotoxicidade

Fonte: Adaptada de Silva, 2013.

2.2.3 Monitoramento dos pacientes em TARV

A periodicidade das consultas médicas dar-se de acordo com a fase do tratamento e as condições clínicas do paciente. Após a introdução ou alteração da terapia, é recomendado o retorno entre sete e quinze dias com o propósito de se observar eventos adversos e dificuldades que venham a comprometer a adesão. Em seguida, são propostos retornos mensais até que o paciente esteja adaptado à TARV. Pacientes com quadro clínico estável poderão retornar para consultas em intervalos de até seis meses; nesses casos, exames de controle também poderão ser realizados com periodicidade maior (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O início da terapia é um momento que exige atenção especial, o paciente deve estar bem informado sobre o vírus, seu ciclo biológico, os medicamentos, o modo como estes agem e como estocá-los adequadamente, os efeitos adversos possíveis e as interações com alimentos, medicamentos, álcool e outras drogas, e todas as informações devem ser transmitidas em linguagem acessível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Nos intervalos entre as consultas médicas, é necessário que a adesão seja trabalhada pelos outros integrantes da equipe multiprofissional, durante a retirada dos medicamentos e realização dos exames, por exemplo, e a cada novo encontro com o médico ela deve ser avaliada, visto que este é um ponto fundamental para o desfecho do tratamento (SEIDL et al., 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em um país onde aproximadamente 558.000 pessoas recebem TARV gratuitamente, a adesão passa a ser a principal arma contra o desenvolvimento de resistência e, conseqüentemente, falha terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b). Nos casos de falha, o esquema antirretroviral deverá ser alterado, preferencialmente após realização do teste de genotipagem. Esse exame detecta a presença de mutações de resistência aos antirretrovirais nas cepas majoritárias do HIV. A genotipagem está indicada em casos de falência terapêutica na vigência de tratamento regular por pelo menos seis meses, e falha virológica confirmada em dois

exames consecutivos, com intervalo de quatro semanas entre eles, com níveis plasmáticos de HIV acima de 500 cópias/mL (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Os esquemas de resgate são estruturados a partir de orientações do especialista em resistência e do Ministério de Saúde, normalmente esses esquemas são compostos por um maior número de medicamentos, o que os torna mais complexos, podendo comprometer ainda mais a aderência, além de trazerem um maior custo financeiro para o sistema de saúde pública brasileiro (LIGNANI JUNIOR et al., 2001; SCHMALTZ, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Ainda nessa perspectiva da Saúde Pública, a adesão também está relacionada à transmissão de cepas virais resistentes, um problema em expansão, limitando alternativas de tratamento (CHESNEY et al., 2000; BONOLO, GOMES e GUIMARÃES, 2007).

A equipe de saúde é responsável por identificar dificuldades na tomada dos medicamentos que podem futuramente acarretar o abandono, bem como prestar orientações específicas e adotar medidas profiláticas e terapêuticas quanto ao manejo de eventos adversos e toxicidades, dependência química e depressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Em casos de lipodistrofia, por exemplo, são feitas recomendações sobre mudanças no estilo de vida, que incluem a prática de exercício físico e acompanhamento nutricional, ainda são realizados tratamentos farmacológicos para as alterações metabólicas e tratamento cirúrgico das alterações corporais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Diversos fatores além da presença de efeitos colaterais também estão associados com a não adesão, são eles: características sociodemográficas, acesso e uso de serviços de saúde, tratamento propriamente dito (horários, quantidade e tamanho dos medicamentos), ausência de sintomas que justifiquem a terapia, receio de que outras pessoas tomem conhecimento sobre o diagnóstico, problemas pessoais, uso de drogas, ausência de apoio familiar, entre outros (COLOMBRINI et al., 2006; BONOLO et al., 2007). A relação estabelecida entre profissionais e pacientes e os serviços de saúde, o acesso à informação, a adequação aos hábitos e necessidades individuais e o compartilhamento das decisões relacionadas à própria saúde são pontos críticos na manutenção da adesão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E QUESTÕES ÉTICAS

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle com caráter observacional e retrospectivo através da análise dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico positivo para a infecção pelo HIV-1 e em tratamento antirretroviral no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), localizado em Recife-PE. Após apresentação e esclarecimento do propósito do estudo, os pacientes que se voluntariaram a participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O delineamento metodológico do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IMIP, sob o protocolo 3629-13 (Anexo A).

3.2 ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS

Foram analisados prontuários de 499 pacientes em tratamento antirretroviral atendidos no ambulatório do Hospital Dia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, em Recife-PE. A primeira parte teve por finalidade caracterizar os participantes através da coleta de informações como: sexo, idade, cor, ocupação e nível de escolaridade. Os prontuários foram selecionados de forma aleatória, sendo excluídos aqueles que continham informações insuficientes necessárias para este estudo.

A segunda parte investigou os dados clínicos do paciente, desde o início do tratamento até a data da coleta (realizadas de abril de 2017 a janeiro de 2018): data do diagnóstico de HIV-1; esquemas TARV ministrados; tempo de terapia; data da mudança de esquema e motivo; efeitos adversos relatados; dosagem de carga viral em número de cópias do vírus/ml e contagem de células T CD4+ (células/mm³) durante o tempo de terapia; diagnóstico de doenças oportunistas; sorologia para hepatites; informações sobre co-medicação e período de tratamentos secundários; sorologia e tratamento para tuberculose. Todas essas informações foram registradas num banco de dados criado para esse propósito.

Foi considerado como troca de esquema a inclusão ou exclusão de pelo menos um antirretroviral. Em relação à adesão ao tratamento, a avaliação foi feita baseada nos autorrelatos dos pacientes, quando presentes, e a partir dos registros de dispensação das medicações e da frequência nas consultas, contudo não apresentam acurácia perfeita para definir a situação real de uso dos medicamentos pelo paciente. Em acordo com a literatura, os pacientes que retiraram o medicamento em todos os meses ou os que não compareceram para a retirada em um ou até três meses foram considerados com adesão regular (frequência entre 70 e 100%), e os que deixaram de retirar o medicamento por mais de quatro meses, alternadamente ou não, foram considerados com adesão irregular ao tratamento (frequência < 70%) (REMOR et al. 2007; BECK et al., 2017).

Foram considerados como pacientes sem efeitos adversos ao tratamento aqueles descritos nos prontuários como “sem queixas”. Todos os efeitos colaterais foram registrados, no entanto, foram analisados neste estudo vinte e um deles: cefaleia, ansiedade, labilidade emocional, sonolência, insônia, tontura, perturbações visuais/auditivas, diarreia, vômito, náusea, mal-estar, dor abdominal, perda de peso, astenia, cansaço, febre, rash cutâneo, icterícia, dislipidemia, lipodistrofia e anemia. Os demais foram excluídos por apresentarem frequência menor do que 1%. Sonhos vívidos, pesadelos, ver vultos e ouvir vozes foram encaixados na categoria “perturbações visuais/auditivas”. Tristeza, sensação de solidão, choro fácil e depressão foram definidos na categoria de “labilidade emocional”, já que em alguns casos o efeito depressão foi apenas referido pelo paciente e não confirmado por um especialista.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Após a análise dos prontuários e o conhecimento do perfil da nossa população de estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos:

1. Grupo caso: Pacientes que apresentaram efeitos adversos à TARV, independente do esquema adotado;

2. Grupo controle: Pacientes que não apresentaram efeitos adversos à TARV, independente do esquema adotado.

A partir do grupo caso foram investigados vários pontos:

- Quais os efeitos mais citados;
- Quais esquemas causaram mais efeitos;
- Quais esquemas promoveram mais trocas;
- Quantos pacientes trocaram de esquema devido aos efeitos adversos;
- Quais foram as outras motivações para as trocas de tratamento;
- Quantos deixaram de aderir em virtude dos efeitos.

No grupo controle foram analisados:

- Quantos pacientes trocaram e por quais motivos;
- Quantos não aderiram e por quais motivos.

Além de estes itens serem examinados independentemente do esquema utilizado, posteriormente estes pacientes foram estratificados de acordo com a classe dos antirretrovirais, considerando cada esquema utilizado em dado momento como um evento ($n=1161$), definidos como:

- Classe A: Pacientes em uso de dois INTR+ um INNTR;
- Classe B: Pacientes em uso de dois INTR+ um IP;
- Classe C: Pacientes em uso de inibidores de integrase;
- Classe D: Pacientes em uso de mais de duas classes de antirretrovirais ou esquemas de resgate.

3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Foram realizadas com auxílio do software R, versão 3.5.0. A análise descritiva foi feita por meio de frequências simples (n) e relativas (%) e cálculos de

média. O Teste exato de Fisher e *Odds ratios* (OR) com o seu respectivo intervalo de confiança de 95% (95% CI) foram usados para testar somente as associações das classes A e B com a ocorrência de efeitos adversos, por estas possuírem um n muito superior às outras combinações terapêuticas. O nível de significância foi de 0,05.

Para proteger a taxa de erro dos testes, foi utilizado a correção de Bonferroni, passando a ser $p < 0,002$ o nível de significância. As variáveis cujos testes tiveram um p-valor menor do que 0,002 foram selecionadas para inclusão nos testes de regressão logística e análise de sobrevivência. Para avaliar a adesão ao tratamento, foram testadas as associações entre variáveis por meio do teste qui-quadrado e análise de variância.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

A partir da análise dos 499 prontuários, verificou-se que a frequência de mulheres infectadas pelo vírus HIV em tratamento antirretroviral no IMIP-PE foi muito superior à frequência de homens. A razão entre os sexos foi de 2,21 mulheres para cada homem, sendo trezentos e quarenta e quatro pacientes do sexo feminino (68,93%) e cento e cinquenta e cinco do sexo masculino (31,06%). Em relação às idades dos pacientes no início do tratamento, a frequência encontrada foi variável. Somente dezenove iniciaram a TARV com menos de 18 anos, sendo dois deles com três e nove anos de idade. A maior parte se concentrou na faixa de 20 a 29 anos (42,48%), e em segundo lugar 38,67% dos pacientes tinham entre 30 e 39 anos no início do tratamento (Tabela 4).

A cor predominante foi parda (58,7%), seguida da cor branca (6,81%) e preta (5,21%), 29,45% dos pacientes não tinham essa informação. Quando avaliado o nível de escolaridade, a maior parte possuía o ensino fundamental incompleto (36,67%), e 18,63% possuíam mais de 11 anos de escolaridade (ensino médio completo). A escolaridade não foi informada por 23,84% dos pacientes. No que se refere à ocupação, observou-se um número bastante expressivo de pessoas sem emprego (40,48%), descritas nos prontuários como “desempregado” ou “do lar” (Tabela 4).

Tabela 4. Perfil dos pacientes em tratamento antirretroviral no IMIP-PE.

CARACTERÍSTICAS	N	%
SEXO		
Feminino	344	68,94
Masculino	155	31,06
Não informado	0	68,94 0
COR		
Preta	26	5,21
Branca	34	6,81
Parda	293	58,7
Não informado	146	29,45
FAIXA ETÁRIA		
<20 anos	24	4,8
20-29 anos	212	42,48
30-39 anos	193	38,67
40-49 anos	53	10,62
50 anos ou mais	12	2,4
Não informado	5	1
NÍVEL DE ESCOLARIDADE		
Não alfabetizado	6	1,2
Ensino fundamental incompleto	183	36,67
Ensino fundamental completo	23	4,6
Ensino médio incompleto	43	8,61
Ensino médio completo	93	18,63
Ensino superior incompleto	12	2,4
Ensino superior completo	21	4,2
Não informado	119	23,84
TOTAL	499	100

Na classificação dos pacientes quanto ao regime terapêutico utilizado, cada esquema foi tido como um evento, ou seja, se um paciente utilizou dois esquemas durante o tempo de tratamento, ele foi analisado duas vezes de forma independente, de acordo com a classe de antirretroviral. Assim, o *n* total passou de 499 a 1161, considerando cada troca das medicações. Os 666 indivíduos que tomaram fármacos da Classe B em algum momento durante o tratamento totalizaram a maioria da população estudada, com 57,36%, seguidos da Classe A com 37,13%. Os que usaram a Classe D representaram 4,13%, e os que usaram a Classe C apenas 1,37% do total (Tabela 5).

Tabela 5. Estratificação dos pacientes de acordo com o esquema antirretroviral utilizado.

Classes dos esquemas antirretrovirais	n	%
Classe A	431	37,13
Classe B	666	57,36
Classe C	16	1,37
Classe D	48	4,13
Total	1161	100

Classe A: pacientes que utilizaram 2 INTR+1 INNTR; Classe B: pacientes que utilizaram 2 INTR+1IP; Classe C: pacientes que utilizaram inibidores de integrase; Classe D: pacientes que utilizaram mais de duas classes de antirretrovirais ou esquemas de resgate.

4.2 FREQUÊNCIAS DOS EFEITOS ADVERSOS

Foi encontrada uma frequência de 69,53% de pacientes que apresentaram efeitos adversos aos antirretrovirais em algum momento do tratamento, independentemente do esquema utilizado. Destes, 14,4% (n=50) relataram efeitos somente nas primeiras quatro semanas de tratamento. A partir da análise estratificada de acordo com o regime terapêutico, verificou-se que mais da metade dos pacientes que utilizaram a combinação de dois INTR+ um INNTR, definidos pela classe A, relataram efeitos adversos, totalizando 53,13%. Dos que usaram a classe

B, 49% tiveram efeitos colaterais. Na classe C somente um paciente relatou efeitos e na classe D, 31,25% (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência dos pacientes que apresentaram efeitos adversos de acordo com o regime terapêutico utilizado.

Classe dos antirretrovirais	Pacientes que utilizaram		Pacientes que apresentaram efeitos	
	n	%	n	%
Classe A	431	37,13	229	53,13
Classe B	666	57,36	327	49
Classe C	16	1,37	1	0,28
Classe D	48	4,13	15	31,25
Total	1161	100	572	100

Classe A: pacientes que utilizaram 2 INTR+1 INNTR; Classe B: pacientes que utilizaram 2 INTR+1IP; Classe C: pacientes que utilizaram inibidores de integrase; Classe D: pacientes que utilizaram mais de duas classes de antirretrovirais ou esquemas de resgate.

Os efeitos mais citados foram náuseas (16,1%), cefaleia (14,98%), diarreia (12,66%), tontura (8,61%), dor abdominal (8,18%), vômitos (7,14%), astenia (6,8%), mal-estar (5,25%) e febre (4,22%). Em menor número, relatou-se perda de peso (3,61%), labilidade emocional (3,44%), insônia (3,18%), dislipidemia (2,67%), lipodistrofia (2,49%), sonolência (2,23%), rash cutâneo (2,15%), ansiedade (1,72%), cansaço (1,46%), anemia (1,37%), icterícia (1,2%) e perturbações visuais ou auditivas (0,86%) (Gráfico 1). A ocorrência de náuseas, tontura e cefaleia também foi comum nos pacientes que relataram efeitos somente nas primeiras semanas (Gráfico 2). As frequências dos efeitos estão representadas nos gráficos a seguir.

Gráfico 1. Frequências dos efeitos adversos nos pacientes em tratamento antirretroviral atendidos no IMIP-PE.

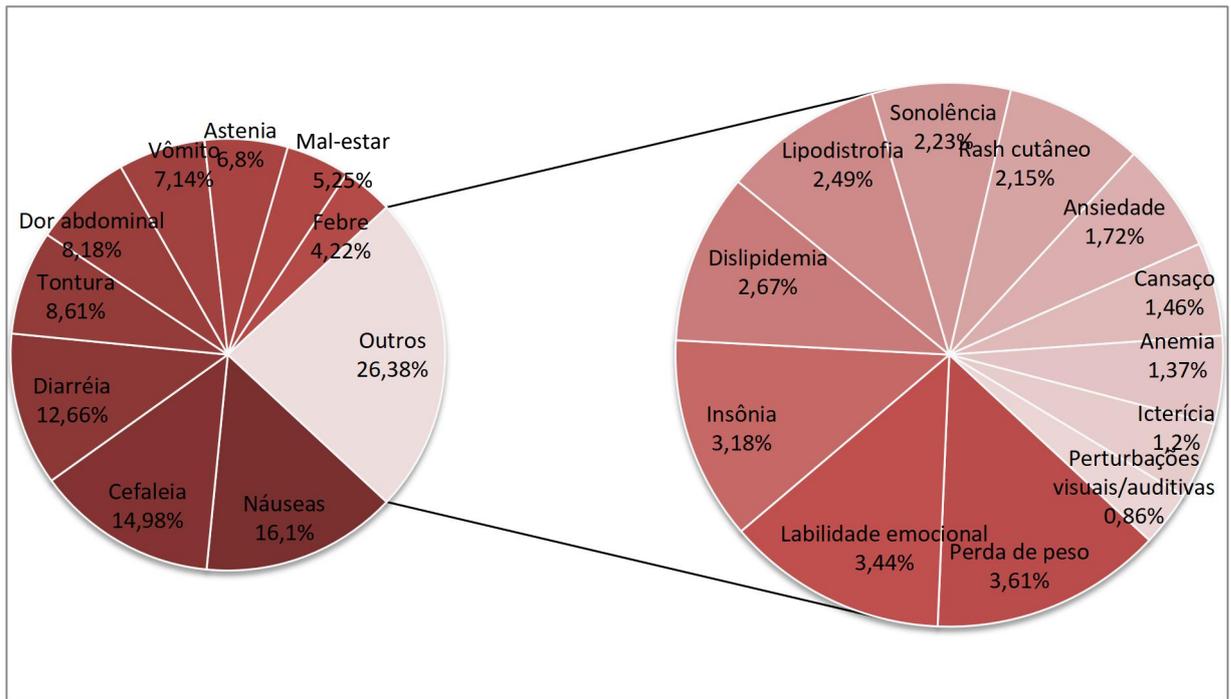
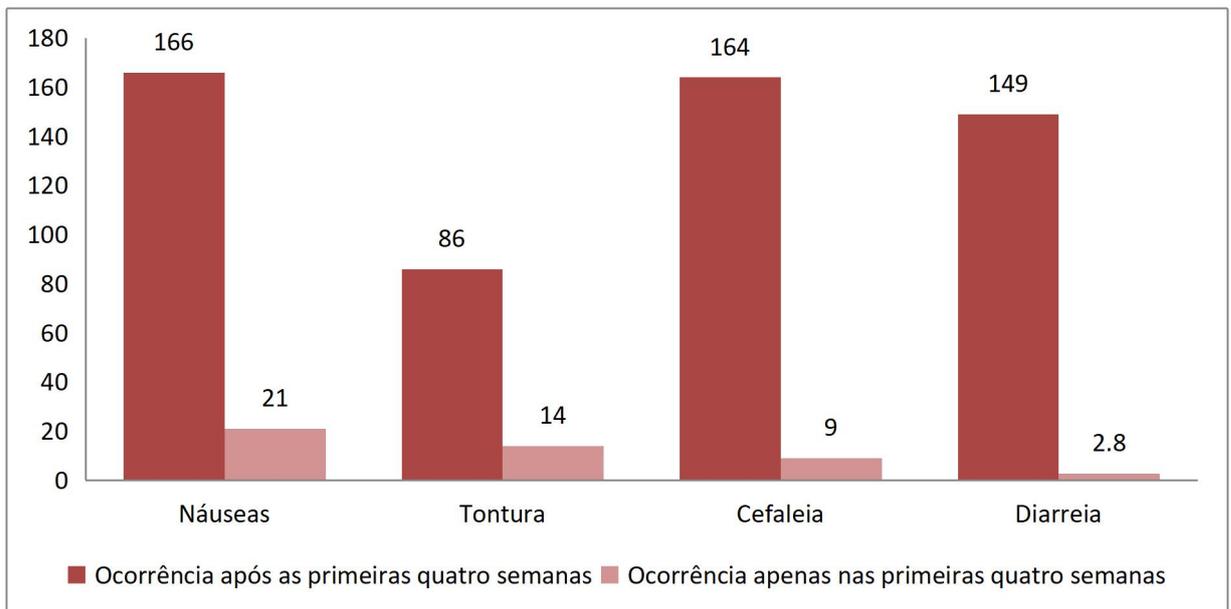


Gráfico 2. Distribuição da ocorrência dos efeitos náuseas, tontura, cefaleia e diarreia antes e depois das primeiras quatro semanas de terapia antirretroviral.



A presença de dislipidemia ou lipodistrofia ocorreu em menos de 5% dos pacientes. Dos que apresentaram dislipidemia, 80,65% estavam em uso de fármacos da classe B quando isso ocorreu. Enquanto que entre os pacientes que tiveram lipodistrofia, 58,62% estavam em tratamento com inibidores de protease. Em

relação à icterícia, 100% dos indivíduos que foram acometidos por essa reação adversa estavam em uso de esquemas contendo a combinação atazanavir mais ritonavir (ATV/R). Anemia foi diagnosticada em dezenove pacientes, todos eles utilizavam regimes terapêuticos baseados em zidovudina mais lamivudina, e 57,89% combinavam esses fármacos com inibidores de protease.

Entre os pacientes que fizeram uso de fármacos da classe A, 64,19% eram mulheres e 52,87% delas relataram a ocorrência de efeitos colaterais. Os efeitos mais citados foram cefaleia (32,65%), náuseas (29,25%) e tontura (24,48%). Dentre os pacientes do sexo masculino, 53,59% apresentaram reações adversas, e cefaleia também esteve entre o efeito colateral mais relatado (24,39%), seguido de tontura (20,73%) e náuseas (17,07%) (Tabela 7). Tanto nas mulheres como nos homens, a utilização da combinação de AZT+3TC+EFV foi a mais comum, prescrita cento e oitenta vezes, e também a que causou mais reações adversas, seguida do esquema 3TC+TDF+EFV, prescrito cento e setenta e três vezes.

Tabela 7. Frequência de efeitos adversos nos pacientes que fizeram uso de fármacos da classe A.

CLASSE A					
Mulheres			Homens		
	n	%		n	%
Utilizaram fármacos da Classe A	278	64,50	Utilizaram fármacos da Classe A	153	35,49
Apresentaram efeitos adversos	147	52,87	Apresentaram efeitos adversos	82	53,54
Efeitos mais citados			Efeitos mais citados		
Cefaleia	48	32,65	Cefaleia	20	24,39
Náuseas	43	29,25	Tontura	17	20,73
Tontura	36	24,48	Náuseas	14	17,07

Classe A: pacientes que utilizaram 2 INTR+1 INNTR.

Na classe B, a maioria dos pacientes também era do sexo feminino (82,58%) e 51,45% delas tiveram efeitos colaterais. Náusea foi a reação adversa mais comum no grupo das mulheres, que ocorreu em 40,28%, seguido de cefaleia (31,80), diarreia (30,03%) e vômitos (19,43%). No grupo dos homens, 37,93% tiveram efeitos adversos, e diarreia foi o mais citado (40,90%), seguido de náusea (38,63%), cefaleia (27,27%) e vômitos (13,63%) (Tabela 8). O esquema terapêutico contendo AZT+3TC+LPV/R, prescrito duzentos e trinta vezes, foi o mais utilizado e também o que esteve mais relacionado à ocorrência de efeitos colaterais. O segundo esquema mais utilizado foi 3TC+TDF+ATV/R, prescrito cento e vinte e quatro vezes.

Tabela 8. Frequência de efeitos adversos nos pacientes que fizeram uso de fármacos da classe B.

CLASSE B					
Mulheres			Homens		
	n	%		n	%
Utilizaram fármacos da Classe B	550	82,58	Utilizaram fármacos da Classe B	116	17,41
Apresentaram efeitos adversos	283	51,45	Apresentaram efeitos adversos	44	37,93
Efeitos mais citados			Efeitos mais citados		
Náuseas	114	40,28	Diarreia	18	40,90
Cefaleia	90	31,80	Náuseas	17	38,63
Diarreia	85	30,03	Cefaleia	12	27,27
Vômitos	35	19,43	Vômitos	6	13,63

Classe B: pacientes que utilizaram 2 INTR+1 IP.

No grupo de pacientes que utilizou inibidores de integrase (classe C), o único efeito relatado foi insônia, sentido por um paciente do sexo masculino que fazia uso de 3TC+TDF+DTG como primeiro esquema de tratamento, os demais indivíduos em uso de drogas dessa classe não apresentaram nenhuma reação adversa. Na classe D, quinze pacientes relataram efeitos adversos, sendo que cinco deles apresentaram cefaleia (33,33%). Os outros efeitos mais comuns nesse grupo foram tontura (20%)

e astenia (20%). Poucos pacientes apresentaram ainda diarreia (13,33%), mal estar (13,33%) ou vômito (13,33%).

4.2.1 Análises estatísticas entre as classes A e B

Por possuírem um n muito superior aos outros grupos, foi realizada uma comparação estatística somente entre as classes A e B, utilizando o Teste Exato de Fisher. Com isso, de uma forma geral, verificou-se que na classe A os efeitos predominantes foram cefaleia, seguido de náuseas, tontura e dor abdominal. No entanto, quando feita a análise estatística separando pela ordem em que o paciente tomou o esquema, se foi o primeiro, segundo, terceiro, quarto ou mais, verificou-se que durante o primeiro esquema, houve uma susceptibilidade maior de o paciente em utilização de drogas da classe A apresentar labilidade emocional (OR=0,32; 95% IC: 0,07 – 1,07; p-valor=0,046) e tontura (OR=0,38; 95% IC: 0,19 – 0,74; p-valor=0,0025) (Tabela 9).

Durante o segundo esquema, perturbações visuais ou auditivas (OR=0,09; 95% IC: 0,00 – 1,20; p-valor=0,04) e sonolência (OR=0,05; 95% IC: 0,00 – 0,73; p-valor=0,01) se mostraram mais comuns de acontecer em indivíduos que fizeram uso de fármacos dessa classe (Tabela 9). Entre os dez pacientes que relataram perturbações visuais ou auditivas, oito deles eram tratados com esquemas contendo efavirenz, e somente um deles relatou o desaparecimento nas primeiras semanas. Das vinte e seis vezes que o efeito sonolência foi relatado, em 73,07% os pacientes utilizavam fármacos da classe A, sendo 61,53% esquemas contendo EFV.

A utilização de fármacos da classe A como o terceiro esquema de tratamento indicou uma maior susceptibilidade dos pacientes a apresentarem febre (OR=0,09; 95% IC: 0,01 – 0,51; p-valor=0,0019), enquanto que a partir da quarta troca não houve associação com maior susceptibilidade ao aparecimento de nenhum efeito (Tabela 9). A ocorrência de rash cutâneo, embora não associado estatisticamente a essa classe de drogas, chamou atenção pelo fato de que 64% dos pacientes faziam uso de INNTR, sendo que todos eles utilizaram EFV.

Quando analisada a classe B, os efeitos mais comuns foram náuseas, diarreia, cefaleia e vômitos. Considerando os indivíduos que tomaram essas drogas no primeiro esquema, encontrou-se uma maior susceptibilidade em apresentarem náuseas (OR=1,97; 95% IC: 1,17 – 3,34; p-valor=0,001) e vômitos (OR=2,42; 95% IC: 1,07 – 5,79; p-valor=0,03). Quando foram utilizados como segundo esquema, os pacientes apresentaram risco de aproximadamente quatro vezes para a ocorrência de diarreia (OR=4,23; 95% IC: 1,57 – 14,34; p-valor=0,0018) e de nove vezes para ocorrência de náuseas (OR=8,79; 95% IC: 2,50 – 47,64; p-valor=0,00004). Enquanto que o uso de fármacos da classe B durante o terceiro, quarto ou mais esquemas não indicou nenhuma associação com a ocorrência de efeitos adversos (Tabela 9).

Tabela 9. Presença dos efeitos adversos de acordo com a ordem em que o esquema foi utilizado.

Primeiro esquema (n=491)										
Efeitos adversos	Classe B (n=241)			Classe A (n=250)			Teste exato de Fisher			
	Com efeitos	Sem efeitos	Sem informação	Com efeitos	Sem efeitos	Sem informação	p-value	OR	IC de 95% (inferior)	IC de 95% (superior)
Labilidade emocional	4	129	108	13	133	104	0,0464	0,32	0,07	1,07
Náuseas	59	74	108	42	104	104	0,01	1,97	1,17	3,34
Tontura	16	117	108	39	107	104	0,0025	0,38	0,19	0,74
Vômitos	22	111	108	11	135	104	0,003	1,07	1,07	5,79
Segundo esquema (n=305)										
Efeitos adversos	Classe B (n=194)			Classe A (n=111)			Teste exato de Fisher			
	Com efeitos	Sem efeitos	Sem informação	Com efeitos	Sem efeitos	Sem informação	p-value	OR	IC de 95% (inferior)	IC de 95% (superior)
Perturbações visuais/auditivas	0	89	105	3	42	66	0,04	0,09	0,00	1,20
Diarreia	33	160	1	5	103	3	0,0018	4,23	1,57	14,34
Náuseas	35	55	104	3	42	66	0,00004	8,79	2,50	47,64
Sonolência	0	90	105	4	41	66	0,01	0,05	0,00	0,73
Terceiro esquema (n=152)										
Efeitos adversos	Classe B (n=111)			Classe A (n=41)			Teste exato de Fisher			
	Com efeitos	Sem efeitos	Sem informação	Com efeitos	Sem efeitos	Sem informação	p-value	OR	IC de 95% (inferior)	IC de 95% (superior)
Febre	2	49	60	7	14	20	0,0019	0,09	0,01	0,51

OR: odds ratios; 95% IC – intervalo de confiança de 95%. Classe A: pacientes que utilizaram 2 INTR+1 INNTR; Classe B: pacientes que utilizaram 2 INTR+1IP.

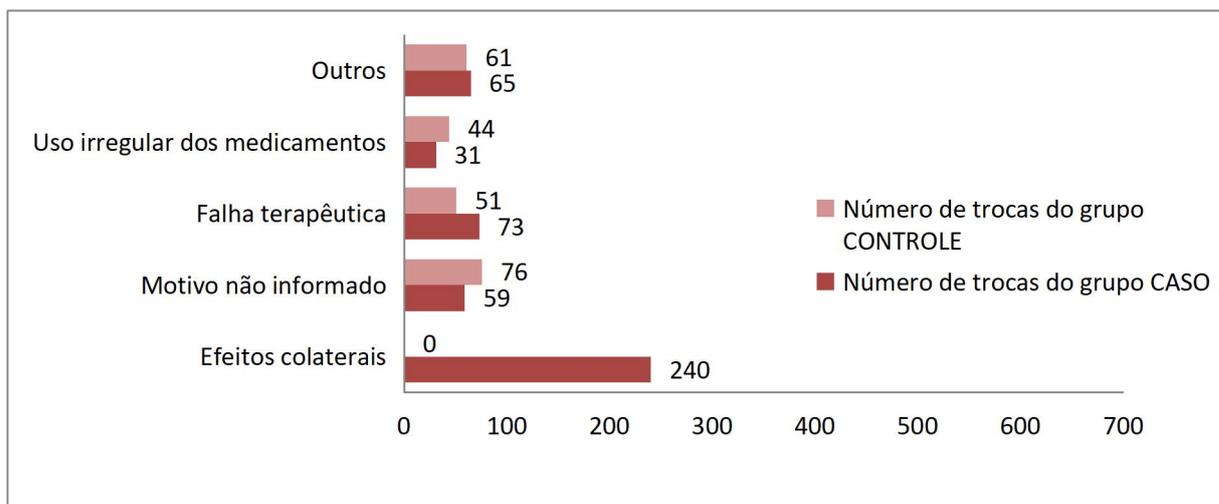
Após a correção de Bonferroni, não houve associação entre nenhum efeito colateral e o uso de antirretrovirais da classe A ou B como primeiro esquema. Como segundo esquema, náuseas e diarreia se mantiveram associados ao uso da classe B, e a presença de maior susceptibilidade dos pacientes que usaram a classe A como terceiro esquema apresentarem febre também se manteve. A análise de sobrevivência multivariada e regressão logística corrigida por idade, sexo ou raça, não revelou associação com o risco de relatos de efeitos adversos.

4.3 MUDANÇAS DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Cento e oitenta um pacientes foram mantidos no esquema inicial de tratamento (36,27%), o restante trocou de medicação ao menos uma vez. Considerando a análise independente de cada esquema utilizado por cada um dos pacientes, foram realizadas setecentas trocas de regime terapêutico. No grupo caso, com 468 pacientes que apresentaram efeitos adversos a TARV, 51,18% trocaram por esse motivo. Os demais trocaram por presença de falha terapêutica (15,59%), uso irregular da medicação (6,62%), não tiveram a justificativa informada no prontuário (12,6%) ou por outros motivos (13,88%). No grupo controle, com 232 pacientes que não apresentaram efeitos adversos, 32,75% não tiveram o motivo informado, 21,98% trocaram devido falha terapêutica, 18,96% trocaram por uso irregular da medicação e 26,29% por outros motivos (Gráfico 3).

Na categoria denominada por “outros”, estão inclusas alterações de tratamento devido à indisponibilidade de drogas na farmácia (2%), gestação (2%), e para facilitar adesão do paciente por fatores como posologia, tamanho dos comprimidos, etc. (2,71%). Além desses motivos, alguns também foram relatados em frequências menores (<1%), como trocas por interação medicamentosa, presença de doenças como diabetes, tuberculose e hepatite B, fármaco obsoleto, novas recomendações do Ministério da Saúde e pacientes transferidos.

Gráfico 3. Motivos das trocas dos esquemas antirretrovirais nos grupos caso e controle (n=1161).



Oitenta e nove trocas foram feitas enquanto os pacientes usavam drogas da Classe A, e cento e quarenta e uma durante uso da Classe B. Ao longo do uso de fármacos da Classe C não houve registro de nenhuma troca, e na Classe D, dos doze pacientes que mudaram de esquema, oito deles tiveram como motivo os efeitos colaterais da medicação (Tabela 10).

Tabela 10. Número de trocas dos esquemas antirretrovirais devido à presença de efeitos adversos, separados pelas classes das drogas.

Classe A: pacientes que utilizaram 2 INTR+1 INNTR; Classe B: pacientes que utilizaram 2 INTR+1IP; Classe C:

Classes dos esquemas antirretrovirais	Número de trocas	
	n	%
Classe A	89	37,39
Classe B	141	59,24
Classe C	0	0
Classe D	8	3,36
Total	238	100

pacientes que utilizaram inibidores de integrase; Classe D: pacientes que utilizaram mais de duas classes de antirretrovirais ou esquemas de resgate.

Entre os esquemas que promoveram mais alterações na classe A devido à presença de reações adversas, se encontra a combinação de AZT+3TC+EFV, responsável por 64,04% das trocas, e em seguida a combinação de 3TC+TDF+EFV, com 23,59%. Na classe B, o esquema contendo AZT+3TC+LPV/R foi o causador de 48,23% das trocas, seguido de ATZ+3TC+ATV/R com 17,02%. A terapia contendo tenofovir no lugar de zidovudina, mais lamivudina e lopinavir/ritonavir (3TC+TDF+LPV/R) representou 7,09% das trocas (Tabela 11). A combinação de 3TC+TDF+ATV/R foi a segunda mais prescrita, no entanto foi substituída em decorrência dos efeitos colaterais apenas em 4,96% dos casos.

Tabela 11. Esquemas antirretrovirais das classes A e B que mais promoveram trocas devido aos efeitos colaterais.

Esquemas antirretrovirais que mais promoveram trocas	n	%
Classe A		
AZT+3TC+EFV	57	64,04
3TC+TDF+EFV	21	23,59
Outros	11	12,35
Total		
	89	100
Classe B		
AZT+3TC+LPV/R	68	48,23
AZT+3TC+ATV/R	24	17,02
3TC+TDF+LPV/R	10	7,09
Outros	39	27,65
Total		
	141	100

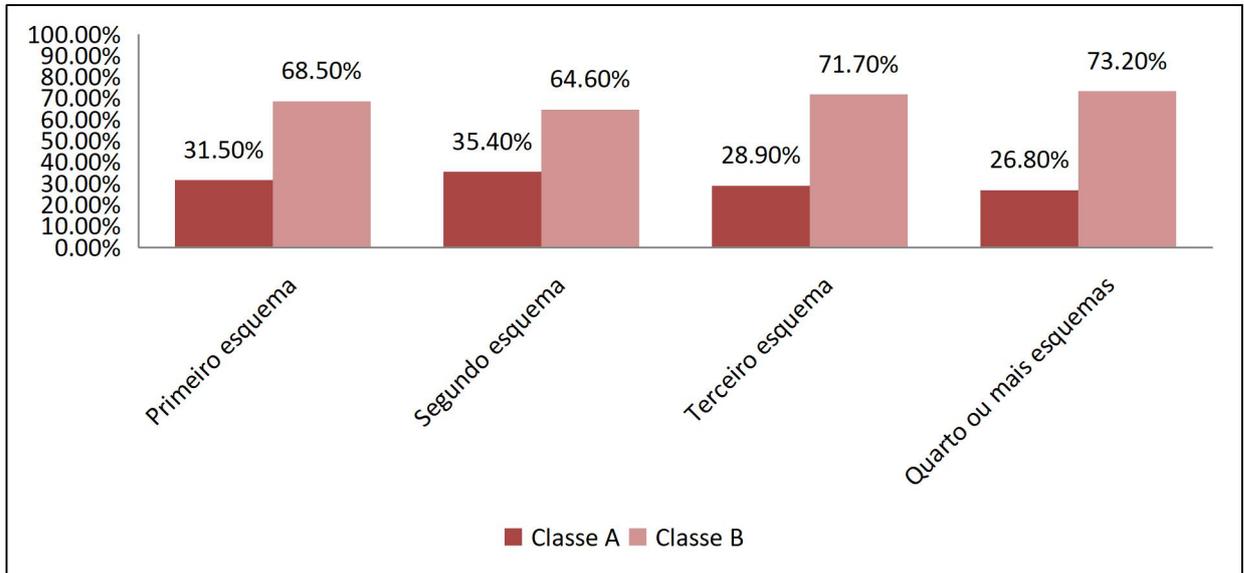
AZT – zidovudina; 3TC – lamivudina; EFV – efavirenz; TDF – tenofovir; LPV/R – combinação de lopinavir e ritonavir.

4.4 ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Os pacientes incluídos na categoria de adesão regular totalizaram 63,92%, desconsiderando quais esquemas terapêuticos estavam sendo utilizados (n=499). Destes, 67,08% apresentaram efeitos colaterais durante a TARV. Pacientes do sexo feminino foram associadas estatisticamente a uma maior ocorrência de adesão regular ao tratamento (p-valor=0,0047). Cinquenta e quatro pacientes (10,82%) deixaram de aderir ao tratamento em algum momento devido aos efeitos colaterais. Os outros motivos da não aderência incluem problemas pessoais ou financeiros (1,2%) ou não foram informados (23,84%). Nesta última categoria, 63,02% apresentaram efeitos adversos.

Associação estatisticamente significativa também foi demonstrada entre a utilização de drogas da classe B e a adesão irregular devido aos efeitos adversos quando estas foram utilizadas como primeiro esquema (p-valor=0,005). Entre os pacientes que fizeram uso de fármacos da classe A como primeiro esquema, 31,5% deles foram irregulares devidos aos efeitos. Durante os demais esquemas, os indivíduos que utilizaram a classe B e deixaram de aderir por intolerância ao tratamento representaram aproximadamente o dobro de indivíduos da classe A que não aderiram pelo mesmo motivo (Gráfico 4). Nas classes C e D, apenas um paciente em cada uma delas teve aderência irregular em virtude da presença de efeitos adversos.

Gráfico 4. Pacientes em uso das classes A (2 INTR+ 1INNTR) ou B (2INTR+ 1 IP) que deixaram de aderir ao tratamento antirretroviral devido aos efeitos adversos.



5 DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos, observou-se que a população estudada foi composta em sua maioria por participantes do sexo feminino (68,93%), refletindo a tendência epidemiológica da feminização, que acontece concomitante ao aumento da incidência de casos na população heterossexual, desmitificando a ideia inicial de que a doença atingia apenas os “grupos de risco”, caracterizados pelos homossexuais masculinos e usuários de drogas injetáveis. Esse fenômeno tem crescido por diversos motivos que vão desde as características biológicas e anatômicas femininas, que facilitam a transmissão do vírus quando comparado ao homem, perpassando pelas questões de gênero nas relações humanas que marginalizam a mulher de decisões afetivo-sexuais tornando-as mais vulneráveis (GUEDES et al., 2009; PEREIRA et al., 2012).

Somado a falta de autonomia sobre o próprio corpo como um fator que implica dificuldades na negociação do uso do preservativo nas relações sexuais, a ausência de percepção de risco, já que numa relação estável é comum à mulher atribuir confiança ao seu parceiro, aumentam a probabilidade de infecções sexualmente transmissíveis entre as mulheres (GOMES e SCHUARTZ, 2014). Além desses fatores, a predominância de pacientes do sexo feminino em tratamento antirretroviral nesse estudo pode ser associada a maior tendência destas em procurar atendimentos de saúde, bem como a realização de testes sorológicos durante gestação para evitar a transmissão vertical do HIV, que contribuem para o conhecimento do diagnóstico e início precoce do tratamento, principalmente pelo IMIP ser uma instituição voltada para a assistência integral à saúde da mulher e da criança (BELMAR, 2007; SILVA, ARAUJO e PAZ, 2008; PEREIRA et al., 2012).

Diversos estudos apontam uma maior resistência dos homens em procurar instituições de saúde, tornando os índices de morbidade e mortalidade mais frequentes nessa população. Esse fato pode muito provavelmente, estar ligado a fatores culturais ou sociais, por historicamente caber à mulher a responsabilidade de acompanhar crianças, adolescentes e idosos a esses serviços de saúde, além de, em determinado período de sua vida, frequentar o pré-natal, fazendo com que elas

se tornem mais predispostas à utilização desses serviços (TELLERÍA, 2003; LAURENTI, MELLO-JORGE e GOTLIEB, 2005; PEREIRA et al., 2012).

Apesar do aumento do número de contaminações pelo HIV em mulheres, provocando a diminuição da razão de novos casos masculino/feminino, no Brasil há uma maior prevalência da infecção entre os pacientes do sexo masculino. De acordo com o boletim epidemiológico publicado em 2018 pelo Ministério da Saúde, de 2007 a junho de 2018 foi notificado no SINAN um total de 169.932 (68,6%) casos em homens e 77.812 (31,4%) casos em mulheres. A razão de sexos para o ano de 2017, desconsiderando casos de HIV em gestantes, foi de 2,6 (M:F). No que se refere às faixas etárias, observou-se que a maioria dos casos de infecção pelo HIV encontrava-se nas faixas de 20 a 34 anos, com percentual de 52,6% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Nesse estudo, durante o início do tratamento, a maioria dos participantes estava na faixa etária entre 20 e 29 anos (42,48%), e entre 30 e 39 anos (38,67%), corroborando os dados mais atuais do Ministério da Saúde. Essas faixas etárias são correspondentes à população em idade produtiva no mercado de trabalho, no entanto, observou-se que 40,48% destes pacientes não possuíam emprego. Aqui também se destaca a baixa escolaridade dos participantes, visto que 36,67% possui apenas o ensino fundamental incompleto, equivalente a menos de oito anos de escola, indicando a pauperização da epidemia no país, que equivale ao crescimento de casos em meio a pessoas com baixa escolaridade e menor poder aquisitivo, fato que reforça a preocupação com aspectos psicossociais envolvidos na disseminação da infecção (RODRIGUES JUNIOR e CASTILHO, 2004; PEREIRA et al., 2012).

Pacientes com ensino médio completo representaram 18,63% do total analisado, provavelmente um grupo composto por indivíduos que podem ter sido infectados na adolescência, durante o início da atividade sexual. Apesar do número de casos na faixa etária dos adolescentes (13 a 19 anos) ser menor quando comparado aos da faixa etária de 20 a 29 anos, deve-se levar em consideração o período de latência da doença, que é estimado em 8 a 10 anos em média (WALTER et al., 1992; PLOTKIN et al., 1993; CHIPKEVITCH, 1995). Galvão et al. (2015) também encontraram parcela significativa de pessoas que concluíram o ensino

médio em seu estudo acerca da qualidade de vida e da adesão à terapia antirretroviral em pessoas com HIV.

A literatura aponta uma conexão entre elevada escolarização e acesso às informações, sendo assim, um maior nível de escolaridade pode facilitar o conhecimento sobre o HIV e a doença, ocasionar em uma maior habilidade para falar da enfermidade e facilitar na obtenção de suporte social (SEIDL, ZANNON, TRÓCOLLI, 2005). Em um estudo realizado por Pereira et al. (2012), foi feita uma correlação entre bons níveis de CD4+ e elevada escolaridade, indicando que a facilidade no acesso a informações pode interferir na adesão ao tratamento, enquanto que a baixa escolaridade dos participantes e a falta de acesso às informações de prevenção, aumentam sua vulnerabilidade.

Referente à cor dos pacientes, foi verificada uma maior distribuição de pardos. Estudos apontam para um aumento no número de casos de AIDS entre os pretos e pardos para ambos os sexos, enquanto que entre os brancos apontam para uma redução proporcional, que poderia ser explicado por um maior conhecimento da população branca quanto às formas de transmissão e prevenção da doença devido a fatores socioeconômicos (FRY et al., 2007). Durante as análises dos prontuários em relação à cor, escolaridade e ocupação verificou-se um elevado percentual de campos sem informação, o que dificultou uma melhor avaliação dos casos de infecção pelo HIV relativos a esses itens.

Sabe-se que desde a diminuição da mortalidade em decorrência de infecções pelo HIV, devido ao desenvolvimento e administração de medicamentos antirretrovirais eficazes, essa doença passou a ser considerada crônica, e novas estratégias de tratamento e abordagens para o manejo do paciente entraram em foco (PALELLA et al., 1998; HAWKINS, 2010). A adesão ao tratamento, que reflete o grau de concordância entre a recomendação do médico e as ações do paciente, influencia diretamente no sucesso do mesmo. Vários fatores podem interferir na adesão, estes incluem a relação médico-paciente, fatores socioeconômicos e fatores referentes à medicação (KIM et al., 2015).

De acordo com muitos estudos anteriores, os efeitos adversos dos medicamentos são um dos principais fatores que levam à redução da aderência

(CHESNEY, 2000; MONFORTE et al., 2000; MOCROFT et al., 2001; MOCROFT et al., 2005; CICCONE et al., 2010; ALMEIDA et al., 2011; AL-DAKKAK et al., 2013). No nosso estudo, mais da metade dos pacientes (69,53%) apresentou efeitos colaterais em algum momento do tratamento. Resultados semelhantes foram descritos por Almeida et al. (2011), que realizaram um estudo com 180 pacientes, onde 67,5% deles relataram a presença de efeitos colaterais relacionados à terapia antirretroviral, e por Fernandes, Souza e Borges (2015), que ao analisar 131 prontuários, registrou que 76,3% dos seus pacientes em uso de TARV apresentaram algum efeito adverso.

Os efeitos mais relatados nos registros médicos foram náuseas (16,10%), cefaleia (14,98%), diarreia (12,66%), tontura (8,61%), dor abdominal (8,18%) e vômitos (7,14%). Foi possível observar que a maioria está relacionada ao trato gastrointestinal, estes efeitos costumam estar associados ao uso dos IPs e são grandes responsáveis pela descontinuação na fase inicial da TARV (O'BRIEN et al., 2003; DOMINGOS, 2006; KIM et al., 2015). Já os efeitos adversos do sistema nervoso central, que são comumente observados nos tratamentos envolvendo INNTR, tendem a aparecer logo após o início da terapia e desaparecer em até quatro semanas (KIM et al., 2015). No entanto, nesse estudo, apenas 16,27% dos pacientes que apresentaram tontura e 5,48% dos que apresentaram cefaleia, relataram desaparecimento desses efeitos nesse período de tempo.

Dos pacientes que utilizaram esquemas contendo IPs (57,36%), o efeito mais comum foi náusea, que ocorreu em 19,66% deles. Também foi a reação adversa mais comum entre as mulheres que fizeram uso dessas drogas, enquanto que nos homens a presença de diarreia foi mais frequente. A ocorrência de vômitos foi associada estatisticamente com a ingestão de fármacos da classe B quando utilizados como primeiro esquema de tratamento, e diarreia mostrou uma susceptibilidade de ocorrer aproximadamente quatro vezes mais em pacientes que utilizaram IPs como segundo esquema. A presença de náuseas se mostrou mais susceptível a ocorrer quando essas drogas foram utilizadas como primeiro ou segundo esquema.

Almeida et al. (2011) também descreveu estes efeitos colaterais como os mais comuns na sua coorte, no entanto notou que mesmo apresentando essas

reações adversas, boa parte dos participantes continuou com o uso da medicação. Já no estudo de Kim et al. (2015), náuseas e vômitos foram alguns dos efeitos que mais causaram a primeira troca do esquema antirretroviral, se apresentando como os principais fatores que levam à descontinuação dos tratamentos com esquemas baseados em IP. Pinto et al. (2016) avaliou o estado nutricional e as alterações gastrointestinais em 46 pacientes internados com HIV/aids no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em Belém-PA, e encontrou que 54% apresentaram náusea, seguida por distensão abdominal (52%) e vômito (50%). Uma menor parte de pacientes, embora expressiva, relatou também presença de diarreia (46%).

Verificamos que os pacientes que fizeram uso de fármacos da classe A foram os que mais apresentaram efeitos adversos, o mais relatado foi cefaleia (15,77%), que embora seja muito associado ao uso de AZT, também é muito comum em pacientes que utilizam INNTRs (MONTESSORI et al., 2004; RAKHMANINA e VAN DEN ANKER, 2010; KENEDI e GOFORTH, 2011; VALERIANO, 2016). Nesse estudo, pacientes em uso de combinações contendo INNTR como primeiro esquema de tratamento se mostraram mais susceptíveis à ocorrência de tonturas. A maior incidência desses eventos adversos em pacientes tratados com esquemas contendo INNTR já foi demonstrada em diversos estudos (ADKINS e NOBLE, 1998; TESTA et al., 2008; KIM et al., 2015; VALERIANO, 2016).

Além dessas reações adversas, depressão e tristeza, definidos nesse estudo na categoria de “labilidade emocional”, também foram estatisticamente associadas a um maior risco de ocorrer em pacientes tratados com drogas da classe A durante primeiro esquema. Esse efeito também foi encontrado no estudo de Sánchez Martin et al. (2013) e Valeriano (2016). De todos os casos em que houve a presença desse efeito, somente em um deles chegou a desaparecer nas primeiras semanas, o oposto do que vários estudos relataram (SUTTERLIN et al., 2010; MICHAUD, et. al., 2012). Isso evidencia que os efeitos adversos neuropsiquiátricos podem continuar por mais tempo em alguns pacientes (SÁNCHEZ MARTIN et al., 2013).

Condicionado ao uso de efavirenz, reações adversas como sonhos vívidos, pesadelos e perturbações auditivas podem ocorrer em cerca de 40% dos pacientes nos primeiros dias a semanas após início do tratamento, mas são responsáveis pela

descontinuação em apenas 3%, uma vez que costumam desaparecer espontaneamente (CARR e COOPER, 2000). Nesse estudo, quando fármacos da classe A foram utilizados como segundo esquema, os pacientes apresentaram maior susceptibilidade em desenvolver essas reações, no entanto, apenas 10% relatou o desaparecimento nas primeiras semanas, os demais apresentaram de forma esporádica.

Distúrbios do sono são frequentes em pacientes que fazem uso de antirretrovirais, os mais comuns são insônia e sonolência e estes interferem diretamente na qualidade de vida dessas pessoas. O medicamento mais relacionado a essas alterações é o efavirenz (BELISIO, 2016). Na nossa análise, o efeito sonolência se mostrou mais susceptível a ocorrer em indivíduos fazendo uso de fármacos da classe A durante segundo esquema de tratamento. Das vinte e seis vezes que o efeito sonolência foi relatado, em 61,53% delas os pacientes faziam uso de efavirenz, e 60,52% dos que apresentaram insônia também utilizaram esse medicamento.

Dentre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, se destacam a dislipidemia, caracterizado pelo aumento dos níveis de colesterol sérico e dos triglicerídeos, e a lipodistrofia, definida pelo conjunto de alterações lipídicas e mudanças na distribuição da gordura corporal, que são efeitos colaterais comumente associados ao uso de inibidores de protease (DOMINGOS, 2006; LAZZAROTTO et al., 2014). Nesse estudo, aproximadamente 2,7% dos pacientes analisados apresentaram dislipidemia, sendo que 80,65% deles estavam em uso de fármacos da classe B quando isso ocorreu. Dos 2,49% de pacientes que tiveram lipodistrofia, 58,62% estavam em tratamento com inibidores de protease.

Barbaro et al. (2003) realizaram um estudo para avaliar a incidência de doença arterial coronariana (DAC) de acordo com o tratamento utilizado. Os pacientes foram divididos em dois grupos, semelhantes aos desse estudo: um grupo dos que faziam uso de dois INTRs mais um INNTR, e outro grupo dos que utilizavam dois INTRs mais um IP. Um total de 1.551 pacientes foram seguidos por aproximadamente 36 meses, a incidência cumulativa anual de eventos relacionados a DAC foi de 9,8/1.000 no grupo com inibidores de protease e 0,8/1.000 no grupo

sem inibidores de protease ($p < 0,001$) e a incidência anual de infarto do miocárdio foi de 5,1/1.000 e 0,4/1.000, respectivamente ($p < 0,001$). Do total de pacientes que desenvolveram DAC e que recebiam inibidores de protease ($n=23$), 73,9% apresentaram lipodistrofia e todos apresentaram dislipidemia.

A despeito de muitos estudos demonstrarem a relação entre o uso de inibidores de protease e a ocorrência de lipodistrofia, alguns autores observaram que pacientes soropositivos sem terapia antirretroviral ou mesmo com esquemas sem IPs também apresentavam tais alterações, levantando a hipótese da existência de outras etiologias para a lipodistrofia do HIV (VALENTE et al., 2003). Alguns INTRs, especialmente a estavudina, também podem estar implicados na gênese dessa alteração metabólica (SAINT-MARC et al., 1999; CARR et al., 2000). No estudo de Valente et al. (2003), o uso dos IPs associou-se com todas as formas de lipodistrofia. Nesta análise, apesar de mais da metade dos pacientes lipodistróficos estarem em uso de fármacos da classe B, não houve associação estatisticamente significativa.

Estudos têm demonstrado uma alta incidência de anemia em pacientes HIV positivos tratados com antirretrovirais. Esse efeito parece estar associado à toxicidade hematológica causada pela TARV, que pode inibir a proliferação das células sanguíneas progenitoras (CURKENDALL et al., 2007; DAMINELLI, TRITINGER e SPADA, 2010). No nosso estudo, em todos os casos em que essa alteração foi diagnosticada, os pacientes estavam em uso de Biovir, e em 57,89% dos casos os pacientes utilizaram a combinação de Biovir mais um inibidor de protease. A associação desse efeito colateral a terapia antirretroviral contendo zidovudina já foi descrita em inúmeros estudos (MONTEIRO et al., 2000; MOYLE, 2002; BERHANE et al., 2004; SILVA, 2006; CURKENDALL et al., 2007). Embora a zidovudina seja uma droga muito segura, o seu uso deve ser bem controlado, particularmente nos pacientes com hemoglobina inferior a 10 g/dL (LEITE, 2010).

Nesse estudo, dois efeitos adversos foram apresentados por uma parcela pequena dos pacientes, rash cutâneo (2,15%) e icterícia (1,2%), apesar de serem comuns após uso de drogas antirretrovirais (INTROCASO et al., 2010; KIM et al., 2015). O rash cutâneo é observado em 10 a 17% dos pacientes que recebem medicamentos INNTR e foi associada a uma taxa de descontinuação de apenas 2%

(CARR e COOPER, 2000). Kim et al. (2015) encontrou rash cutâneo como um dos efeitos adversos que mais causaram troca da primeira TARV na sua coorte, além de ser mais frequente do que os efeitos relacionados ao trato gastrointestinal.

Dos vinte e cinco pacientes que apresentaram rash cutâneo, em cinco deles houve desaparecimento após alguns dias. Faziam uso de INNTR 64%, sendo que todos utilizaram efavirenz. Esse efeito foi responsável por troca da medicação em 44% desses pacientes. Ensaios clínicos mostraram que 5 a 34% dos pacientes em uso de efavirenz apresentaram erupções cutâneas, na maioria dos casos formas leves que costumam ocorrer entre a primeira e terceira semanas de início do tratamento, resolvendo-se sem precisar interromper a medicação (BLANES, BELINCHÓN e PORTILLA, 2009; INTROCASO et al., 2010). Na nossa análise não houve relato de rash cutâneo após uso de neviraparina, que é a principal droga relacionada ao aparecimento desse efeito (FAGOT et al., 2001; MONTESSORI et al., 2004; SCHILLER, 2004).

Em relação à presença de icterícia, 100% dos pacientes que relataram esse efeito estavam em uso da combinação atazanavir e ritonavir, duas drogas da classe dos IPs. O atazanavir (ATV) causa icterícia devido a um aumento na bilirrubina não conjugada, o que geralmente acontece com relativa frequência, mas normalmente não condiciona a retirada do medicamento, salvo em casos isolados (ALMUEDO, DEIG e PEDROL, 2006). Apesar de não estar relacionada com doença sistêmica significativa, a presença de icterícia pode levar ao abandono da terapia pelo Incômodo estético causado ao paciente, nesses casos deve ser cuidadosamente avaliada e considerada sua suspensão. Além desse efeito, o ATV também é capaz de provocar o aparecimento de erupções cutâneas (HAWKINS, 2006; INTROCASO et al., 2010).

Em um estudo realizado no Chile, que incluiu 92 pacientes com o vírus da imunodeficiência humana em TARV, a reação adversa com maior incidência foi a hiperbilirrubinemia indireta associada ao ATV, em 15 dos 18 pacientes (BERNAL et al., 2013). Em outro estudo, realizado por Lima e colaboradores (2012), para investigar os fatores determinantes das mudanças da terapia antirretroviral inicial em pacientes do Ceará, o ATV foi relacionado com a troca em três dos 10

esquemas iniciais em que estava presente, sendo duas (66,7%) por descrição de icterícia.

Em relação às mudanças dos esquemas antirretrovirais, a presença de efeitos adversos foi a principal responsável na nossa amostra. Bem como os pacientes que fizeram uso de fármacos da classe B, foram submetidos a mais trocas do que os pacientes que fizeram uso das demais classes. Nossa comparação com os regimes baseados em IPs indicou que a combinação de AZT+3TC+LPV/R foi a que mais causou efeitos adversos e conseqüentemente promoveu mais trocas ao longo do tempo. Além disso, os esquemas contendo TDF ao invés de AZT foram mais bem tolerados e promoveram um menor percentual de trocas. Comparando os esquemas a base de INNTRs, também foi possível notar que a troca de AZT por TDF resultou em menor ocorrência de efeitos colaterais e de mudanças dos esquemas.

Diversos estudos encontraram a ocorrência de efeitos adversos ao tratamento como principal causa de mudança dos esquemas terapêuticos. Na análise feita por Fernandes, Souza e Borges (2015) a partir de prontuários de cento e trinta e um pacientes, 89,7% dos que tiveram seu esquema farmacológico alterado apresentaram algum tipo de reação adversa. Intolerância gástrica, diarreia e icterícia estiveram entre as mais relatadas. Em outro estudo retrospectivo realizado em Porto Alegre/RS, as reações adversas foram responsáveis por 52,4% das interrupções do primeiro esquema, tendo sintomas gastrointestinais como os efeitos mais comuns (23%). Além disso, o autor encontrou a utilização de esquemas contendo AZT+3TC combinados com IPs como fator associado ao aumento do risco significativo para troca do primeiro esquema (SESIN, 2013).

Outro dado interessante observado nessa análise foi que a combinação de lamivudina, tenofovir e atazanavir/ritonavir apesar de ter sido a segunda mais prescrita entre os pacientes da classe B, esteve entre os esquemas que menos promoveram mudanças de tratamento devido à presença de efeitos colaterais, que ocorreu em apenas 5,64% dos pacientes. Enquanto que os pacientes que utilizaram a combinação de lamivudina, zidovudina e atazanavir/ritonavir, quase metade do número de prescrições do esquema contendo tenofovir, apresentaram um percentual de trocas muito superior (32,5%).

Velen et al. (2013) realizou um estudo de coorte prospectivo, incluindo pacientes com idade ≥ 17 anos que iniciaram TARV contendo TDF, d4T ou AZT entre 2007 e 2009, para uma análise de substituições de medicamentos únicos, e descreveu que, em sua coorte, o TDF pareceu ter um melhor desempenho do que o d4T ou o AZT, principalmente em relação à substituição das drogas e mortalidade. Também informou que seus resultados se somam em apoio às recomendações da OMS no uso de TDF como parte de um regime de primeira linha.

Em relação ao uso de inibidores de integrase, apesar do número de pacientes neste estudo ser muito menor do que os que utilizaram INNTRs ou IPs, nossos resultados mostraram que os regimes baseados nessas drogas tiveram uma frequência de efeitos significativamente menor do que os outros medicamentos e não foi realizada nenhuma mudança terapêutica nesses pacientes. Enquanto que nos pacientes que utilizaram esquemas mais complexos e um maior número de fármacos, pertencentes à classe D, 31,25% apresentaram efeitos colaterais e destes, mais da metade (53,3%) trocou de esquema por esse motivo.

Kim et al (2015) encontraram uma diferença estatisticamente significativa na taxa de manutenção do regime antirretroviral inicial, onde os grupos que receberam esquemas baseados em II apresentaram maior taxa do que os grupos baseados em IP ou INNTR. No estudo de Rockstroh et al. (2013), o grupo dos indivíduos em terapia baseada em raltegravir (RAL) teve interrupções com menos frequência devido a eventos adversos do que aqueles do grupo em que a terapia era baseada em efavirenz, além disso, o tempo para a interrupção foi significativamente maior no grupo RAL do que no grupo Grupo EFV (log-rank P- valor = 0,023).

No grupo caso, além da presença de efeitos adversos, foi encontrado outro importante fator responsável pela troca da medicação, a ocorrência de falha terapêutica, representando 15,59% das alterações. Para prevenir a falha terapêutica e preservar opções futuras de novos regimes terapêuticos é necessária uma adesão rigorosa ao tratamento, que leva a uma redução o desenvolvimento de cepas virais resistentes, diminui o risco de progressão para AIDS, aumenta a sobrevivência e melhora a qualidade de vida (MCNABB et al., 2001; KARON et al., 2001; PRESS et al., 2002; PERNO et al., 2002). Perno et al. (2002) discutem que uma adesão em

níveis ótimos leva a uma replicação mínima de vírus e a uma rara mutação espontânea.

No nosso estudo, tanto no grupo caso como no grupo controle, foram observadas frequências maiores de trocas nas quais não houve especificação do motivo nos prontuários médicos, equivalendo a 19,28%, e em 10,71% dos casos estava descrito apenas como “mudança por uso irregular”, o que limita nossa análise, já que o uso irregular pode se dar por diversos motivos, entre eles, ocorrência de efeitos colaterais, fatores socioeconômicos, uso de drogas lícitas e ilícitas, falta de apoio familiar e social, não adaptação da terapia a vida, falta de regularidade às consultas de acompanhamento, não compreensão da necessidade do tratamento e complexidade do regime terapêutico (NEMES et al., 2004; BONOLO, GOMES e GUIMARÃES, 2007; GOMES et al., 2009).

Na nossa avaliação acerca da adesão dos pacientes a TARV, as mulheres se apresentaram mais susceptíveis a não aderir. Provavelmente isso aconteceu devido ao fato de que 82,58% dos pacientes que utilizaram IPs eram mulheres, e a utilização dessa classe de drogas se relacionou a taxas elevadas de não adesão, como mencionado anteriormente. No total, 63,92% dos pacientes possuíam adesão regular, sendo que 67,08% pertenciam ao grupo caso, indicando que a maioria, apesar de apresentar efeitos adversos aos antirretrovirais, dá seguimento ao tratamento. Valores aproximados foram encontrados no estudo de Fernandes et al. (2015), que avaliou a dispensação de medicamentos de 397 pacientes, onde 63,1% faziam a retirada regular dos medicamentos prescritos. Outros estudos sobre a dispensação de antirretrovirais demonstraram porcentagem inferior à encontrada neste estudo, variando de 50% a 55,9% (NOGUEIRA et al., 2007; BLATT et al., 2009).

No grupo dos pacientes classificados como irregulares, a maioria não teve o motivo informado nos prontuários, no entanto, 66,11% destes apresentaram efeitos adversos. Diversos trabalhos já relataram a ocorrência de efeitos colaterais como sendo muitas vezes responsável pela mudança precoce do esquema terapêutico inicial e também sua relação com o abandono da terapia (MEHTA, MOORE e GRAHAM, 1997; BONOLO, GOMES e GUIMARÃES, 2007; COLOMBRINI et al.,

2008; LIMA et al., 2012; SILVA et al., 2015). No presente estudo, a manifestação de reações adversas aos antirretrovirais correspondeu a 10,82% do motivo da irregularidade na adesão. Fatores sociais e econômicos também podem limitar o acesso à unidade de saúde, cooperando para a não adesão (SILVA et al., 2015).

Foram observadas associações estatisticamente significativas ($p=0,005$) entre a utilização de inibidores de protease como primeiro esquema e a adesão irregular. Apesar de não terem sido encontradas associações estatísticas quando esses fármacos foram usados como segundo ou mais esquemas, notamos que os pacientes que fizeram uso de drogas da classe B tiveram adesão irregular superior à classe A em todos os momentos, aproximadamente o dobro. Assim como na descrição dos motivos das trocas das medicações, também encontramos nesse ponto da análise uma escassez de informações sobre as causas da não adesão a terapia, limitando nosso estudo.

A maior dificuldade em aderir ao tratamento quando IPs fazem parte do esquema terapêutico já foi descrita em alguns estudos (CARRIERE et al., 2006; PEREIRA, 2014). Em um estudo desenvolvido por Maggiolo et al. (2005), seus resultados demonstraram que pacientes tratados com INNTRs apresentaram uma taxa de adesão maior do que os pacientes tratados com IPs, esse fato foi significativamente influenciado pelo menor número de comprimidos e de doses diárias envolvidas nos regimes baseados em INNTRs, tornando-os mais convenientes aos pacientes. Essa maior irregularidade na adesão quando inibidores de protease estão presentes também pode ser explicada pelo surgimento de efeitos adversos relacionados a alterações gastrointestinais, que são tidos como mais insuportáveis pela maioria dos pacientes (TORRES E MIRANDA, 2010; SOUSA et al., 2013).

A não adesão é a causa mais comum de falha do tratamento e é a principal variável na qual os serviços de saúde podem intervir diretamente para aumentar a efetividade da TARV (GOLDIE et al., 2003). A complexidade do tratamento, mudanças nas atividades diárias, nos hábitos alimentares e no estilo de vida também podem contribuir para que isso aconteça. É imprescindível monitorar as taxas de não adesão, bem como avaliar as dificuldades que levam os pacientes a

desistência do tratamento, e dessa forma subsidiar ações e políticas públicas voltadas para o enfrentamento desse grave problema de saúde pública (ROSSI e PEREIRA, 2014; GARBIN, GATTO, e GARBIN, 2017).

6 CONCLUSÃO

- Neste estudo, a maioria dos pacientes (69,53%) apresentou efeitos adversos ao tratamento antirretroviral, os mais comuns foram alterações gastrointestinais (náusea, diarreia, vômitos e dor abdominal), cefaleia e tontura.

- Entre os pacientes que utilizaram 2INTR+1INNTR, 53,13% tiveram efeitos adversos e 38,42% trocaram de esquema antirretroviral devido a isso. O esquema que mais causou efeitos colaterais e conseqüentemente promoveu mais trocas foi zidovudina, lamiduvina e efavirenz. Encontramos associação estatística entre a utilização dessas classes e a ocorrência de labilidade emocional e tontura, quando utilizados no primeiro esquema de tratamento; perturbações visuais/auditivas e sonolência, durante segundo esquema; e febre, durante terceiro esquema.

- No grupo dos pacientes que utilizaram 2INTR+1IP, 49% tiveram efeitos adversos e destes, 43,12% mudaram de medicação por esse motivo. O Esquema que mais causou efeitos colaterais e promoveu mais trocas foi a combinação de zidovudina, lamiduvina, lopinavir e ritonavir. Também foi associado estatisticamente o uso de 2INTR+1IP e a maior susceptibilidade em apresentar náuseas e vômitos, durante primeiro esquema; e diarreia e náusea, durante segundo esquema de tratamento.

- O principal motivo para troca do regime antirretroviral foi a ocorrência de efeitos colaterais.

- Adesão irregular ao tratamento devido aos efeitos adversos foi encontrada em 10,82% dos pacientes. Também foram observadas associações estatísticas entre maior irregularidade no uso dos antirretrovirais e a utilização de esquemas contendo inibidores de protease como primeiro tratamento. As mulheres foram associadas a uma maior susceptibilidade em não aderir a TARV.

- Os esquemas baseados em inibidores de integrase apresentaram menor ocorrência de efeitos colaterais e melhor aderência que os outros regimes, no entanto o número de pacientes nesse grupo era pequeno.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo demonstrou a influência dos efeitos adversos aos antirretrovirais no tratamento dos pacientes HIV positivos. Assim, fica clara a importância de entender, monitorar e tratar os eventos adversos comuns, a fim de manter a adesão do paciente e melhorar os resultados do tratamento antirretroviral. Deve-se primar pela individualização, ou seja, considerar cada indivíduo como único, com suas especificidades. À medida que os esforços continuam no desenvolvimento de medicamentos com perfis de efeitos adversos mais favoráveis, a equipe multiprofissional deve estar atenta à ocorrência dessas alterações.

REFERÊNCIAS

- ADKINS, J.C. & NOBLE, S. Efavirenz. *Drugs*. Vol. 56, p. 1055-1064. 1998
- ALCORN K., CORKERY S., HUGHSON G. Medicamentos antirretrovirais. 2nd ed. *Nam aidsmap*; 2013.
- AL-DAKKAK I., PATEL S., MCCANN E., GADKARI A., PRAJAPATI G., MAIESE E.M. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. 2013;25:400–414.
- ALMEIDA, E. L. D., ARAÚJO, G. B. D. S., SANTOS, V. A., BUSTORFF, L. A. C. V., PEREIRA, A. V. D. L., & DIAS, M. D. Adesão dos portadores do HIV/AIDS ao tratamento: fatores intervenientes. *Revista Mineira de enfermagem*, 2011,15(2), 208-216.
- ALMUEDO, A., DEIG, E., PEDROL, E. Reações adversas mais frequentes do tratamento antirretroviral. *Jano: Medicine and humanities* , 2006, 1604: 91-95.
- AMMASSARI, A. et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, [S.l.], v. 28, p. 445-449, 2001.
- ARHEL, N. Revisiting HIV-1 uncoating. *Retrovirology*, v. 7, p. 96, 2010.
- ARTS, E. J., HAZUDA, D. J., BUSHMAN, E. F. D., NABEL, G. J. & SWANSTROM, R. (2012) HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy BASIC PRINCIPLES OF ANTIRETROVIRAL ir. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:1–23. doi: 10.1101/cshperspect.a007161.
- BARREIRO, P., FERNÁNDEZ-MONTERO. J. V., DE MENDONZA, C., LABARGA, P., SORIANO, V. (2014) Pharmacogenetics of antiretroviral therapy. *Expert Opin. Drug Metab Toxicol*. 10(8):1-12.
- BARRE-SINOUSSE, F., CHERMANN, J., REY, F., NUGEYRE, M., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VEZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* ,1983, 220:868-871.

- BARBARO, G., DI LORENZO, G., CIRELLI, A., GRISORIO, B., LUCCHINI, A., HAZRA, C. et al. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther.* 2003; 25 (9): 2405-18.
- BECK, S. T., ZANKOSKI, M., VIELMO, L. & ANDRADE, C. S. Monitoramento da terapia antirretroviral para o HIV em uma unidade dispensadora de medicamentos. *Saúde (Santa Maria)*, 43(3), 2017.
- BELÍCIO, A. S. Avaliação dos distúrbios e da qualidade do sono em pacientes com imunodeficiência humana (HIV). *Revista Humano Ser*, 2016, 1.1.
- BERHANE, K., KARIM, R., COHEN, M. H., MASRI-LAVINE, L., YOUNG, M., ANASTOS, K. et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in a larg cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(2).
- BELMAR, C. Fernando Figueira - O homem que arrastou rochedos. São Paulo: Escrituras; 2007.
- BERNAL, Fernando et al . Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. *Rev. chil. Infectol.*, Santiago , v. 30, n. 5, p. 507-512, oct. 2013 .
- BLANES, M., BELINCHÓN, I., PORTILLA, J. Cutaneous drug reactions in HIV-infected patients in the HAART era. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 May; 100(4):253-65.
- BLATT, C. R. et al. Avaliação da adesão aos antirretrovirais em um município no sul do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* v. 42, n. 2, p. 131-136, mar-abr, 2009.
- BONIFÁCIO, F. P. S., GODOY, F. S. D. P., FRANCISCO, D. K. D. F., & OLIVEIRA, L. C. D. Alterações metabólicas associadas à terapia antirretroviral em pacientes HIV positivos. *Cadernos da Escola de Saúde*, 2017. 1(9).
- BONOLO, P. F, GOMES, R. R. F. M, GUIMARÃES, M. D. C. Adesão à terapia antirretroviral (HIV/AIDS): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiol Serv Saúde* 2007; 16:261-78.
- BROCKMEYER, N. H., HOFFMANN, K., REIMANN, G., STÜCKER, M., ALTMAYER, P. & BRODT, R. Deutsch-Österreichische Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. In *HIV-Infekt* (pp. 881-891). 2000. Springer, Berlin, Heidelberg.

CADOGAN, M.; DALGLEISH, A. G. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. *Lancet Infect Dis*, v. 8, n. 11, p. 675-84, 2008.

CARR, ANDREW, and DAVID A. COOPER. "Adverse effects of antiretroviral therapy." *The Lancet* 356.9239 (2000): 1423-1430.

CARR, A., WORKMAN, C., CAREY, D. et al. Rosiglitazone does not improve antiretroviral-associated lipoatrophy. *Lancet* 2004; 363:429-38.

CARRIERI, M. P. et al. "Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase." *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 41.4 (2006): 477-485.

CARTER, C. A. and EHRLICH, L. S. Cell biology of HIV-1 infection of macrophages. *Annu Rev Microbiol* 62:425–443. 2008. doi: 10.1146/annurev.micro.62.081307.162758

CENTERS FOR DISEASE CONTROL, et al. Pneumocystis pneumonia Los Angeles. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1981, 30: 250-252.

_____. Current Trends Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): Precautions for Clinical and Laboratory Staffs. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982a, 31:577-580.

_____. Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982b, 31:365-367.

_____. Current Trends Prevention of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): Report of Inter-Agency Recommendations *Morb Mortal Wkly Rep* 1983, 32:101-103.

_____. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for Aids among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41(RR-17):1-19.

CHESNEY, M. A. , MORIN, M., SHERR, L. Adherence to HIV combination therapy. *Social Science & Medicine* 2000;50(11):1599-1605.

CHIPKEVITCH, Eugênio. Adolescência e puberdade: a dimensão psicossocial. In: *Puberdade & adolescência: aspectos biológicos, clínicos e psicossociais*. Roca, 1995. p. 112-61.

CICCONI, P., COZZI-LEPRI, A., CASTAGNA, A., TRECARICHI, E. M., ANTINORI, A., GATTI, F., CASSOLA, G., SIGHINOLFI, L., CASTELLI, P., D'ARMINIO MONFORTE, A. & ICoNA Foundation Study Group. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010;11:104–113.

COLOMBRINI, M. R. C., LOPES, M. H. B. D. M. & FIGUEIREDO, R. M. D. Adesão à terapia antiretroviral para HIV/AIDS. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2006.

COLOMBRINI, M. R. C., COLETA, M. F. D., LOPES, M. H. B. M. Fatores de risco para a não adesão ao tratamento com terapia antirretroviral altamente eficaz. *Rev Esc Enferm USP*, 2008; 42:490-5.

CORBEAU, P. and REYNES, J. Review article Immune reconstitution under antiretroviral therapy : the new challenge in HIV-1 infection. *Therapy*, 2011, 117:5582–5590. doi: 10.1182/blood-2010-12-322453.

CRESSEY, T. R. and LALLEMANT, M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. *Infect Genet E*, 2007. vol 7:333-342.

CURKENDALL, S. M., RICHARDSON, J. T., EMONS, M. F., FISHER, A. E., EVERHARD, F. Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2007; 8 (8): 483-90.

DAAR, E. S., et al. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med*, 2001, 134.1: 25-29.

DA COSTA, K. M. et al. Alterações hematológicas, terapia antirretroviral e exercícios físicos: impacto no paciente soropositivo. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*, 2018, 50.2 supl 2: 60.

DAMINELLI, E. N., TRITINGER, A. & SPADA, C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2010, 32, 3-4.

DE ANDRADE MORAES, D. C., DE OLIVEIRA, R. C. & Costa, S. F. G. Adesão de homens vivendo com HIV/AIDS ao tratamento antirretroviral. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, 2014, 18(4), 676-681.

DE COCK KM, JAFFE HW and CURRAN JW. Reflections on 30 years of AIDS. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17:1044-1048.

DIMMOCK, N. E. A. J., LEPPARD, K. N. Introduction to Modern Virology. 3.ed. Malden, MA, EUA.: *Blackwell Publishing*, 1987.

DOMINGOS, Hamilton. *Efeitos metabólicos associados à terapia antirretroviral potente em pacientes com AIDS*. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Programa Multiinstitucional de Pós-Graduação em Ciências da Saúde UNB/UFG/UFMS, Campo Grande, 2006.

DURAN, Ségolène et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV clinical trials*, 2001, 2.1: 38-45.

ESTEVEES, P., MAIA, F. N. C., NIV, A., FONSECA, J. M. E. M., & ASSUNÇÃO, M. Os BRICS e a agenda da Saúde Global. *Policy Brief*, 2011.

FAGOT, J. P, MOCKENHAUPT, M., BOUWES-BAVNICK, JW, NALDI, L., VIBOUD, C., ROUJEAU, J. C. Nevirapina e o risco de síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. *AIDS* 2001; 15: 1843-8.

FANALES-BELASIO, E., RAIMONDO, M., SULIGOI, B. and BUTTO, S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*, 2010, 46:5-14.

FAUCI, A. S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*, v. 239, n. 4840, p. 617-22, 1988.

FERNANDES, L. M., DE SOUZA, I. F., DE SÁ BORGES, A. P. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS. *Anais da Semana Interdisciplinar, Seminário de Iniciação Científica e Semana da Família do Câmpus de Itumbiara*, 2015, 1.1.

FINKELSTEIN, J. L., GALA, P., ROCHFORD, R., GLESBY, M. J, MEHTA, S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. *AIDS*. 2015; 18:1-22.

FORD, E. S. , PURONEN, C. E. , SERETI, I. Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm. *Curr Opin HIV AIDS*, v. 4, n. 3, p. 206-14, 2009.

FORNA, F., MOORE, D., MERMIN, J., BROOKS, J. T., WERE, W., BUCHACZ, K. et al. Hematologic changes associated with zidovudine following single-drug substitution from stavudine in a home-based AIDS Care Program in Rural Uganda. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2009;8(2):128-38.

FRIIS-MØLLER, N., WEBER, R., D'ARMINIO MONFORTE, A., EL-SADR, W., REISS, P., & DABIS, F. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the D: A: D study. In *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2003*, (pp. 10-14).

FRY, P. H., MONTEIRO, S., MAIO, M. C., BASTOS, F. I., & SANTOS, R. V. AIDS tem cor ou raça? Interpretação de dados e formulação de políticas de saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 23, 497-507, 2007.

GALLO, R. C., SARIN, P. S., GELMANN, E. P., ROBERT-GUROFF, M., RICHARDSON, E., KALYANARAMAN, V. S, MANN, D., SIDHU, G. D., STAHL, R. E., ZOLLA-PAZNER, S. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983, 220:865-867.

GALVÃO, J. 1980-2001: Uma Cronologia da Epidemia de HIV/Aids no Brasil e no Mundo – Rio de Janeiro. *ABIA*, 2002.

GALVAO, M. T. G. et al. Qualidade de vida e adesão à medicação antirretroviral em pessoas com HIV. *Acta paul. enferm.*, São Paulo , v. 28, n. 1, p. 48-53, Feb. 2015.

GAO, F. et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, v. 397, n. 6718, p. 436-41, 1999.

GARBIN, C. A. S., GATTO, R. C. J., & GARBIN, A. J. I. Adesão à terapia antirretroviral em pacientes HIV soropositivos no Brasil: uma revisão da literatura. *Archives of Health Investigation*, 6(2); 2017.

GIR, E. et al. Adesão à terapêutica antirretroviral por indivíduos com HIV/AIDS assistidos em uma instituição do Interior Paulista. *Revista Latino- Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v.13, n.5, p. 634-41, set./out. 2005.

GOLDIE, S. J. et al. Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human immunodeficiency virus infection. *AM. J. Med.*, [S.l.], v. 115, p. 632- 41, 2003.

GOLDMAN, L, AUSIELLO, D. CECIL: Tratado de Medicina Interna. 22ª Edição. Rio de Janeiro: *elsevier*, 2005.

GOMES, R. R. F. M, MACHADO, C. J, ACURCIO, F. A., GUIMARÃES, M. D. C. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não adesão à terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:495-506

GOMES, V. da S., SCHUARTZ, A. S. A Feminização da AIDS no Litoral Paranaense: primeiras aproximações. In: 2º Congresso de Saúde Pública, 2014, Curitiba. Avanços, Desafios e Perspectivas na Saúde do Paraná. Londrina: *INESCO*, 2014. v. 15. p. 1-299.

GRANGEIRO, Alexandre et al . Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos antirretrovirais no Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, 2011.

GREENE, W. C. AIDS and the immune system. *Sci Am*, v. 269, n. 3, p. 98-105, 1993.

GROSSMAN, Z. et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*, v. 12, n. 3, p. 289-95, 2006.

GUEDES, T. G, MOURA, E. R. F., PAULA, E. M., OLIVEIRA, N. C., VIEIRA, R. P. R. Mulheres monogâmicas e suas percepções quanto à vulnerabilidade a DST/HIV/AIDS. *DST - Jornal Bras Doenças Sex Transm*, 21(3):118-123, 2009.

GUERCIO, Patrícia Moura da Silva. Contribuições da Epidemiologia no Aconselhamento em HIV/AIDS. *Revista de APS/UFJF*, Minas Gerais, n.9, p. 58-65, dez/2001 a maio/2002.

HALLAL, Ronaldo et al. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Revista Tempus Actas em saúde coletiva*, 2010, 4.2: 53-65.

HAMMER, S. M, KATZENSTEIN, D. A., HUGHES, M. D., et al. A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter. *New England Journal of Medicine* 335:1081-1090; 1996.

HAWKINS, T. Appearance-related side effects of HIV-1 treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20:6-18.

HAWKINS, T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* 2010;85:201–209.

HO, D. D. et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *NATURE*, v. 373, n. 6510, p. 123-6, 1995.

HO, J. E, HSUE, P. Y. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Heart J.* 2009; 95(1):1193–1202.

HUTCHINSON, J. THE BIOLOGY AND EVOLUTION OF HIV. *Annual Review Anthropology*, v. 30, p. 85-108, 2001.

INTROCASO, C. E., HINES, J. M., KOVARIK, C. L. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part. I. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2010, Oct;63(4):549-61.

JAFFAR, S., GRANT, A. D., WHITWORTH, J., SMITH, P.G., WHITTLE, H. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections of adults in Africa: a literature review. *Bull World Health Organ.* 2004;82:462–469.

JUSTICE, A. C. et al. Sensitivity, specificity, reliability, and clinical validity of provider-reported symptoms: a comparison with self-reported symptoms. Outcomes Committee of the AIDS Clinical Trials Group. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 21, p. 126-33, 1999.

KAHN, J. O.; WALKER, B. D. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, v. 339, n. 1, p. 33-9, 1998.

KARON, J. M., FLEMING, P. L., STEKETEE, R. W, DE COCK, K. M. HIV in the United States at the turn of the century: an epidemic in transition. *American Journal of Public Health* 2001;91(7):1060-1068.

KENEDI, C. A, GOFORTH, H. W. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS and behavior.* 2011 [cited 2013 Oct 20];15(8):1803–18

KILMARX, P. H. Global epidemiology of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, v. 4, n. 4, p. 240-6, 2009.

KIM, M. J., KIM, S.-W., CHANG, H.-H., KIM, Y., JIN, S., JUNG, H., LEE, J. M. Comparison of Antiretroviral Regimens: Adverse Effects and Tolerability Failure that Cause Regimen Switching. *Infection & Chemotherapy*, 47(4), 231–238. 2015. <http://doi.org/10.3947/ic.2015.47.4.231>.

KRAMER, A. S., LAZZAROTTO, A. R., SPRINZ, E., MANFROI, W. C. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol* 2009;93 (5): 561-568.

LAL, R. B., CHAKRABARTI, S., YANG, C. Impact of genetic diversity of HIV-1 on diagnosis, antiretroviral therapy & vaccine development. *Indian J Med Res*. 2005 Apr;121(4):287-314.

LAURENTI, R., MELLO-JORGE, P. H. P., GOTLIEB, S. L. D. Perfil epidemiológico da morbimortalidade masculina. *Rev de Ciência e Saúde Coletiva*, 10(1):35-46, 2005.

LAZZAROTTO, A. R., PEREIRA, F. B., HARTHMANN, Â. D. A., BAZZO, K. O., VICENZI, F. L., & SPRINZ, E. Treinamento físico no risco de doença isquêmica cardíaca em sujeitos HIV/AIDS em uso de TARV. *Revista Brasileira de Medicina Esportiva*, 2014. Sao Paulo. Vol. 20, n. 3 (2014), p. 233-236.

LEITE, Olavo H. M.. Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV, ainda um problema?. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo , v. 32, n. 1, p. 3-4, Feb. 2010.

LEMEY, P., PYBUS, O. G., WANG, B., SAKSENA, N. K., SALEMI, M, VANDAMME AM. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 27;100(11):6588-92.

LIGNANI JÚNIOR, L., GRECO, D. B., & CARNEIRO, M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Revista de Saúde Pública*, 35, 495-501, 2001.

LIITSOLA, K., TASHKINOVA, I., LAUKKANEN, T., KOROVINA, G., SMOLSKAJA, T., MOMOT, O. et al. HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad. *AIDS*. 1998 Oct 1;12(14):1907-19.

LIMA, Denise Girão Limaverde et al . Fatores determinantes para modificações da terapia antirretroviral inicial. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 58, n. 2, p. 222-228, Apr. 2012 .

LEDERGERBER, B. et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, v. 353, n. 9156, p. 863-8, 1999.

LORENZI, P., SPICHER, V. M., LAUBEREAU, B., HIRSCHHEL, B., KIND, C., RUDIN, C. et al. Antiretroviral therapies in pregnancy; maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS*, 12 (18): F241-F247, 1998.

LUCAS, G. M., CHAISSON, R. E., & MOORE, R. D. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Annals of internal medicine*, 131(2), 81-87, 1999.

LUCAS, S., NELSON, A. M. (2015) HIV and the spectrum of human disease. *The Journal of Pathology* 235(2):229–241.

LUMPKIN, M. FDA Public Health Advisory: Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). Washington, DC: *US Government Printing Office*, 1997.

MACEDO, Cristina Ribeiro et al. Preditores de mudanças nos regimes terapêuticos para o tratamento de aids em crianças. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2009, 42.6: 666-671.

MAARTENS, G., CELUM, C. and LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 384:258–271, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1

MAGGIOLO, Franco, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40.1: 158-163.

MCMICHAEL, A. J. et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*, v. 10, n. 1, p. 11-23, 2010.

MCNABB, J. C., ROSS, J. W., ABRIOLA, K., TURLEY, C., NIGHTINGALE, C. H., NICOLAU, D. P. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:700-705.

MEHTA, S., MANJI, K. P., YOUNG, A. M., BROWN, E. R, CHASELA, C., TAHA, T. E et al. Nutritional indicators of adverse pregnancy outcomes and mother-to-child transmission of HIV among HIV-infected women. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1639-49.

MEHTA, S., MOORE, R. D., GRAHAM, N. M. H. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11:1665-70.

MICHAUD, V. et al. The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol Rev*, v. 64, n. 3, p. 803-33, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Terapia antirretroviral e saúde pública: um balanço da experiência brasileira*. Brasília: Coordenação Nacional de DST e Aids, MS, 1999a.

_____. *Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV/Aids*. Brasília, 2007.

_____. *Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV*, Brasília, 2008. Disponível em <http://www.aids.gov.br/es/node/59204>. Acesso em: 11/01/18.

_____. *Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids : recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

_____. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatite Virais. Ano III, nº 1, 216p, 2013.

_____. *Boletim Epidemiológico - AIDS e DST*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Ano IV, nº 1, Brasília, DF, 100 p, 2015.

_____. *Boletim Epidemiológico - AIDS e DST*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Ano V, nº 1, Brasília, DF, 64 p, 2017a.

_____. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatite Virais, 2017b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizesterapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em 18/02/2018.

_____. *Relatório de monitoramento clínico do HIV*, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatite Virais. 2018a.

Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2018>. Acesso em 28/01/2019.

_____. *Boletim Epidemiológico - AIDS e DST*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Vol 49- n 53, Brasília, DF, 72 p, 2018b.

_____. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018c.

MOCROFT, A., YOULE, M., MOORE, A., SABIN, C. A., MADGE, S., LEPRI, A. C., TYRER, M., CHALONER, C., WILSON, D., LOVEDAY, C., JOHNSON, M. A., PHILLIPS, A. N. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15:185–194.

MOCROFT, A., PHILLIPS, A. N., SORIANO, V., ROCKSTROH, J., BLAXHULT, A., KATLAMA, C., BORON-KACZMARSKA, A., VIKSNA, L., KIRK, O., LUNDGREN, J. D. EUROSIDA STUDY GROUP. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:743–752.

MONFORTE, ANTONELLA D'ARMINIO, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *Aids*, 2000, 14.5: 499-507.

MONTANER, J. S. et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA*, v. 279, n. 12, p. 930-7, 1998.

MONTEIRO, J. P., CUNHA, D. F., CUNHA, S. F. C, SANTOS, V. M, VERGARA, M. L. S., CORREIA, D. et al. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, São Paulo 2000; 33 n.2.

MONTESSORI, V., PRESS, N., HARRIS, M., AKAGI, L., MONTANER, J.S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004; 170:229-238.

MOYLE, G. Anemia in Persons with HIV Infection: Prognóctic Marker and Contributor to Morbidity. *AIDS Reviews* 2002; 4(1): 13-20.

NEILSON, J. R., JOHN, G. C., CARR, J. K., LEWIS, P., KREISS, J.K., JACKSON, S. et al. Subtypes of human immunodeficiency virus type 1 and diseases stage among women in Nairobi, Kenya. *J Virol.* 1999 May;73(5): 4393-403.

NEMES, Maria Ines Battistella et al. Avaliação da qualidade da assistência no programa de ... *Cad. Saúde Pública* [online]. 2004, vol.20, suppl.2, pp.S310-S321.

NOGUEIRA, I. A. L. et al. Estudo da dispensação de medicamentos anti-retrovirais a pacientes infectados por HIV no serviço de farmácia do HC-UFG: primeiro passo na implantação da atenção farmacêutica. *Revista Eletrônica de Farmácia.* v. IV, n. 1, p. 104-112, 2007.

O'BRIEN, M. E., CLARK, R. A., BESCH, C. L., MYERS, L., KISSINGER, P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34:407–414.

PALELLA, F. J, J. R, DELANEY, K. M, MOORMAN, A. C, LOVELESS, M. O, FUHRER, J., SATTEN, G. A, ASCHMAN, D. J., HOLMBERG, S. D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853–860.

PEREIRA, L. B., DE ALBUQUERQUE, J. R., DOS SANTOS, J. M., LIMA, F. L. A., & SALDANHA, A. A. W. Fatores sociodemográficos e clínicos associados à TARV e à contagem T-CD4. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde,* 16(2), 149-160, 2012.

PEREIRA, R. M. C. *Adesão à terapia antirretroviral e classes terapêuticas consensuais.* 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora- MG, Brasil.

PERNO, C. F., CECCHERINI-SILBERSTEIN, F., DE LUCA, A., COZZI-LEPRI, A., GORI, C., CINGOLANI, A. et al. Virologic correlates of adherence to antiretroviral medications and therapeutic failure. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002;31:S118-S122.

PFÄFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Revista da Associação Médica Brasileira,* [S.l.], v. 48, p. 237-41, 2002.

PINTO, A. C. S. et al. Compreensão da pandemia da aids nos últimos 25 anos. *DST–J bras Doenças Sex Transm,* 2007, 19.1: 45-50.

PINTO, Amanda Fernandes et al . Estado nutricional e alterações gastrointestinais de pacientes hospitalizados com HIV/aids no Hospital Universitário João de Barros Barreto em Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*, Ananindeua , v. 7, n. 4, p. 47-52, dez. 2016.

PLANTIER, J. C, LEOZ, M., DICKERSON, J. E., DE OLIVEIRA, F., CORDONNIER, F., LEMÉE, V. et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. 2009 Aug;15(8):871-2

PLOTKIN, S. A., COOPER, L. Z., EVANS, H. E., FOST, N. C., HAMMAR, S. L., HEALY, A., ... & SCOTT, G. B. (1993). Adolescents and human immunodeficiency virus infection: The role of the pediatrician in prevention and intervention. *Pediatrics*, 92(4), 626-630.

PRABHAKAR, B., BANU, A., PAVITHRA, H. B., CHANDRASHEKHARA, P. and SASTHRI, S. (2011) Immunological failure despite virological suppression in HIV seropositive individuals on antiretroviral therapy. *Indian J Sex Transm Dis* 32:94–8. doi: 10.4103/0253-7184.85412

PRESS, N., TYNDALL, M. W, WOOD, E., HOGG, R. S, MONTANER, J. S. G. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002;31:S112-S117.

RAKHMANINA, N. Y., VAN DEN ANKER, J. N. Efavirenz in the Therapy of HIV Infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 ; 6(1): 95–103.

REIS, A. C. et al. Relação entre sintomatologia psicopatológica, adesão ao tratamento e qualidade de vida na infecção HIV e AIDS. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 2010, 23.3: 420-429.

REMOR, E., MOSKOVICS, J. M., PREUSSLER, G. Adaptação brasileira do “questionario para La evaluación de laadhesión al tratamientoantiretroviral”. *Rev Saude Publica*. 2007;41(5):685-94

REN, J., BIRD, L. E., CHAMBERLAIN, P. P, STEWART-JONES, G. B., STUART, D. I., STAMMERS, D. K. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 29;99(22):14410-5.

ROCKSTROH, J. K., DEJESUS, E., LENNOX, J. L., YAZDANPANA, Y., SAAG, M. S., WAN, H., RODGERS, A. J., WALKER, M. L., MILLER, M., DINUBILE, M. J., NGUYEN, B. Y., TEPLER, H., LEAVITT, R., SKLAR P STARTMRK Investigators.

Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:77–85.

RODRIGUES-JÚNIOR, A. L., CASTILHO, E. A. A epidemia de AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço-temporal. *Rev da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(4):312-317, 2004.

ROSSI, O. S. , PEREIRA, P. P. G. O remédio é o menor dos problemas: seguindo redes na adesão ao tratamento de AIDS. *Saúde Soc São Paulo*. 2014; 23(2): 484-95.

SÁNCHEZ MARTÍN, A., CABRERA FIGUEROA, S., CRUZ GUERRERO, R. et. al. (2013) Impact of pharmacogenetics on CNS side effects related to efavirenz. *Pharmacogenomics* 14(10):1167–1178.

SAINT-MARC, T., PARTISANI, M., POIZOT-MARTIN, I. et al. A Syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13:1359-67.

SCHILLER, D. S. Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2004, Dec 1;61(23):2507-22.

SCHMALTZ, C. D. R. *Resposta clínica, virológica e imunológica em pacientes HIV-1 submetidos a genotipagem pré terapia antirretroviral no estado de Goiás*. (Dissertação de mestrado) Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Publica (IPTSP), Universidade Federal de Goiás, 2011.

SEIDL, Eliane Maria Fleury; MELCHIADES, Adriana; FARIAS, Vivyanne e BRITO, Alexander. Pessoas vivendo com HIV/AIDS: variáveis associadas à adesão ao tratamento antirretroviral. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2007, vol.23, n.10, pp.2305-2316. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2007001000006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 19/02/2018.

SEIDL, E. M. F., ZANNON, C. M. L. C, TRÓCOLLI, B.T. Pessoas vivendo com HIV/AIDS: Enfrentamento, Suporte Social e Qualidade de vida. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 18(2): 188-195, 2005.

SESIN, Guillermo Prates. *Reações adversas a medicamentos antirretrovirais em coorte histórica de pacientes acompanhados em serviço de assistência especializada a portadores do HIV e doentes de AIDS*. (Dissertação de mestrado)

Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, 2013.

SHAW, G. M. and HUNTER, E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:1–23, 2012.

SILVA, J. C. *A prevalência de anemia em pacientes HIV-positivos sintomáticos sob tratamento com zidovudina*. Monografia da Faculdade de Biomedicina. Centro Universitário Hermínio Ometto, São Paulo, 2006, 39 f.

SILVA, José Adriano Góes et al . Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 31, n. 6, p. 1188-1198, 2015.

SILVA, M. C., XIMENES, R. A., MIRANDA FILHO, D. B., ARRAES, L. W., MENDES, M. , MELO, A. C. et al. Risk-factors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2009; 51:135-9.

SILVA, R. M. de O., ARAUJO, C. L. F., PAZ, F. M. T. da. A realização do teste anti-hiv no pré-natal: os significados para a gestante. *Esc. Anna Nery*, Rio de Janeiro , v. 12, n. 4, p. 630-636, Dec. 2008 . <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-81452008000400004>.

SLEASMAN, J. W.; GOODENOW, M. M. 13. HIV-1 infection. *J Allergy Clin Immunol*, v. 111, n. 2 Suppl, p. S582-92, 2003.

SOUZA, S. J., LUZIA, L. A., SANTOS, S. S., & RONDÓ, P. H. C. (2013). Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 59(2), 186-198.

STINE, G. AIDS Update 2000: An Annual Overview of Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Englewood Cliffs*, NJ - EUA: Prentice Hall., 2000.

SUTTERLIN, S., VOGELE, C., GAUGGEL, S. Neuropsychiatric complications of efavirenz therapy: suggestions for a new research paradigm. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 22:361–9, 2010.

TANG, M. W. and SHAFER, R. W. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs* 72, 2012.

TANG, M. W.; KANKI, P. J.; SHAFER, R. W. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clin Infect Dis*, v. 54, n. 6, p. 862-75, 2012.

TANWANI, L. K., MOKSHAGUNDAM, S. P. L. Lipodystrophy, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, and cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infection. *Southern Med J* 2003;96(2):180-8.

TELLERÍA, J. M. Reflexiones autocríticas acerca de una investigación sobre la búsqueda de atención y demandas en salud de hombres en Santa Cruz de La Sierra. Bolivia. In: CÁCERES CF. et al. (Org.). La salud como derecho ciudadano: perspectivas y propuestas desde America Latina. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2003.

TESTA, E. C., SILVEIRA, E. C. D. S. A., GUARALDO, L., DO BRASIL, P. E. A. A., TEIXEIRA, J. L., AVELAR, K. E. S., ... & DA SILVA, G. M. S. Análise das reações adversas ao Efavirenz em pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ. *Rev. Bras. Farm*, 90(1), 81-85, 2009.

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

TOURE-KANE, C., MONTAVON, C., FAYE, M. A., GUEYE, P. M., SOW, P. S., NDOYE, I. et al. Identification of all HIV type 1 group M subtypes in Senegal, a country with low and stable seroprevalence. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000 Apr 10;16(6):603-9.

TORRES, D. V. M., MIRANDA, K. C. L. Enfuvirtida para o tratamento do paciente com aids: o divisor de águas. *Cienc Saúde Coletiva* 2010;15, Suppl.1:1133-42.

TOZZI, V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral research* 85(1):190–200
UNAIDS (2015) How AIDS Changed Every Thing, MDG 6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. *UNAIDS*. n0 1, 548p, 2010.

TUOMALA, R. E., WATTS, H., LI, D., VAJARANANT, M., PITT, J. et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38 (4): 449-473, 2005.

UNAIDS. Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets. *Global AIDS Update*, 2017.

VALENTE, Angélica M. M. et al . Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 49, n. 6, p. 871-881, 2005.

VALENTE, O., VALENTE, A. M. M. Síndrome lipodistrófica do HIV: um novo desafio para o endocrinologista. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 3-4, 2007.

VALERIANO, Josué Jeyzon de Lima Soares. "*Polimorfismos genéticos associados a efeitos adversos neuropsiquiátricos em pacientes HIV positivos submetidos à terapia com Efavirenz.*". (Dissertação de mestrado) Programa de Pós-graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco, 2016.

VELLA, S. et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*, v. 26, n. 10, p. 1231-41, 2012.

VELEN, K., LEWIS, J. J., CHARALAMBOUS, S., GRANT, A.D., CHURCHYARD, G. J., HOFFMANN CJ. Comparison of Tenofovir, Zidovudine, or Stavudine as Part of First-Line Antiretroviral Therapy in a Resource-Limited-Setting: A Cohort Study. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): e64459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064459>

VOLBERDING, P. A., LEVINE, A. M., DIETERICH, D., MILDVAN, D., MITSUYASU, R., SAAG, M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence based management strategies. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10): 1454-63.

WALDVOGEL, B. C., & MORAIS, L. C. C. Mudanças no padrão da mortalidade por aids no Estado de São Paulo. *Anais*, 2016, 1-19

WALENSKY, R. P. et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis*, v. 194, n. 1, p. 11-9, 2006.

WALTER, H. J., VAUGHAN, R. D., GLADIS, M. M., RAGIN, D. R. F., KASEN, S., & COHALL, A. T. (1992). Factors associated with AIDS risk behaviors among high school students in an AIDS epicenter. *American Journal of Public Health*, 82(4), 528-532.

WARRILOW, D.; STENZEL, D.; HARRICH, D. Isolated HIV-1 core is active for reverse transcription. *Retrovirology*, v. 4, p. 77, 2007.

WIGG, M. D. *Vírus da imunodeficiência humana*. In: Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD. Introdução à virologia humana. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 410- 447, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings: guidelines for a public health approach. Executive summary. April 2002. *IAPAC Mon*, v. 8, n. 6, p. 168-75, 2002.

_____. WHO definitions of clinical, immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens. 2013.

_____. Progress Report 2016, prevent HIV, test and treat all. Prog Rep 2016, Prev HIV, test treat all 64.

YU, P. C, CALDERARO, D., LIMA, E. M. O. , CARAMELLI, B. Terapia hipolipemiante em situações especiais - síndrome de imunodeficiência adquirida. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 (5): 58-61.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Fatores Genéticos Humanos Envolvidos no Curso da Infecção pelo HIV: Transmissão Vertical, Imunidade e Resposta à Terapia Antirretroviral

Pesquisador responsável

Antonio Victor Campos Coelho

Local de trabalho: Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)
Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife, PE. CEP: 50670-901.
Telefone: 2101-2542
antonio.victor@ufpe.br

Médico supervisor da pesquisa
Luiz Cláudio Arraes de Alencar (IMIP)
lularraes@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa

Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, PE. Diretoria de Pesquisa, Prédio Orlando Onofre, 1º Andar.

Funcionamento: 2ª a 6ª
feira, 7h às
11h30/13h30 às 16h.

Telefone: 2122-4756
comitedeetica@imip.org.br

Convidamos você a participar de uma pesquisa que estamos realizando sobre diferenças genéticas envolvidas no comportamento do HIV no organismo. Algumas pessoas combatem melhor o vírus que outras durante a infecção; outras respondem melhor à terapia com os antirretrovirais. Além disso, algumas crianças adquirem o vírus durante o parto ou amamentação (transmissão vertical), enquanto outras não. Estamos fazendo essa pesquisa para tentar descobrir se diferenças genéticas expliquem essa diferença entre as pessoas convivendo com o HIV e pretendemos recrutar 400 voluntários ao todo. Essa pesquisa é importante porque poderá contribuir para que no futuro os médicos melhorem os tratamentos contra o HIV. Além disso, você poderá solicitar aos pesquisadores que comuniquem os resultados a você e a seu médico para que ele avalie se você obterá benefícios com as descobertas.

Com sua autorização, gostaríamos de realizarmos entre uma e cinco coletas de pequenas quantidades do seu sangue (no máximo 8 mL por coleta), colhidas durante os exames de rotina de acompanhamento da infecção pelo HIV. Caso sejam necessárias mais de uma coleta, elas serão feitas a cada três ou quatro meses, de acordo com a rotina de suas consultas. Solicitamos também a sua autorização para utilizar dados do prontuário, como idade que iniciou o acompanhamento médico e os resultados dos seus últimos exames de rotina para avaliar o controle do HIV. Como a Genética está em constante evolução, é possível que novas pesquisas além desta sejam realizadas com suas informações e material biológico armazenado. Caso isso ocorra, os pesquisadores entrarão em contato com o comitê de ética e com você para solicitar nova autorização.

Informamos que o material contribuído por você será armazenado no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), que fica na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Seu material não será enviado a outros pesquisadores brasileiros ou estrangeiros, permanecendo apenas no LIKA. O

endereço do LIKA e as formas de contato com os pesquisadores estão no começo desse documento.

Informamos que os riscos que você corre ao participar da pesquisa são apenas sintomas provocados pela coleta do sangue como: vermelhidão e dor no braço no local da coleta e enjoo. Além disso, todas as suas informações pessoais estarão seguras. Nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a elas.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária. Não haverá nenhum gasto pela sua participação, não recebendo cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento ou benefício financeiro pela sua participação. Da mesma forma, não haverá nenhum prejuízo a você caso não queira participar ou desistir de participar desta pesquisa.

Caso você se sinta prejudicado (a) pelo andamento da pesquisa, asseguramos que você receberá todas as assistências cabíveis neste hospital, incluindo o direito de solicitar indenização aos pesquisadores por eventuais danos. Caso você possua alguma dúvida acerca dos objetivos do estudo, por favor, entre em contato com os responsáveis pela pesquisa. Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, também pode entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP), que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

Eu, _____

_____(**nome completo**) compreendi as informações repassadas e autorizo que seja realizada a avaliação genética da amostra de sangue coletada, e concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa. Declaro que fui informado (a) pela equipe do pesquisador Sergio Crovella sobre os objetivos da pesquisa e estou consciente de que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem nenhum tipo de pressão;
2. Posso a qualquer momento entrar em contato por telefone com o pesquisador se tiver qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa;
3. Posso a qualquer momento desistir de participar da pesquisa, sem que isso prejudique meu atendimento no hospital;
4. O pesquisador poderá ter acesso ao meu prontuário e que minhas informações pessoais serão mantidas em sigilo;
5. Recebi uma cópia deste documento.

Assinatura do Voluntário	
Assinatura da Testemunha	Assinatura da Testemunha
Assinatura do Pesquisador Responsável	
Número do prontuário	Código de amostra

Inclusão no Braço (Transmissão vertical do HIV) C do estudo?	
SIM ()	NÃO ()
Se SIM, aplicar o termo de assentimento para a coleta do (a) filho (a) da paciente.	

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO IMIP

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica

**DECLARAÇÃO**

Declaro que o projeto de pesquisa nº 3629 - 13 intitulado “**Fatores Genéticos humanos envolvidos no curso da Infecção pelo HIV: Transmissão vertical, imunidade e resposta à terapia antirretroviral.**” apresentado pelo (a) pesquisador (a) **Antonio Victor Campos Coelhos** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 13 de novembro de 2013

Recife, 18 de novembro de 2013

Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 5013 de 14/05/64
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550
PABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
www.imip.org.br

