

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL
CONTENDO ATAZANAVIR/RITONAVIR OU EFAVIRENZ COMO
PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO EM ADULTOS VIVENDO COM HIV**

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTIRRETROVIRAL THERAPY WITH
ATAZANAVIR / RITONAVIR OR EFAVIRENZ AS THE FIRST TREATMENT
LINE IN ADULTS LIVING WITH HIV

José Kayque Neves¹, Cláudia Menezes Cavalcante², Rodrigo Josiman Serafim Barros³,
Marina Gabriella Pereira de Andrada Magalhães⁴, Edvaldo da Silva Souza⁵

^{1,2,3}Faculdade Pernambucana de Saúde. Avenida Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861.
Imbiribeira, Recife-PE, Brasil. CEP: 51.150-000. E-mail: kayqueneves.kn@gmail.com

^{4,5}Departamento de pós-graduação em Medicina Integral. Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP:
50.070-902.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a efetividade e segurança da terapia antirretroviral que incluem atazanavir/ritonavir ou efavirenz na primeira linha de tratamento de pacientes adultos vivendo com HIV. Metodologia: O presente trabalho consiste em um estudo coorte retrospectivo. A coleta de dados ocorreu no período de agosto de 2019 a julho de 2020 e se concentrou no Serviço de Imunologia Clínica/Hospital-Dia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira –IMIP . Os dados foram retirados dos prontuários selecionados de maneira aleatória e registrados em questionários padronizados com posterior transcrição em planilhas computadorizadas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do IMIP/PE. Os dados foram transcritos no programa Excel, analisados no Epiinfo. Resultados:

participaram do estudo 131 pacientes utilizando EFV ou ATV/r como terceira droga do esquema antirretroviral, sendo 73,3% pacientes EFV e 26,7% usando ATV/r. A supressão viral inicial foi observada em 88% ($p > 0,05$) dos pacientes, independentemente do esquema utilizado. Esquemas contendo ATV/r apresentaram uma prevalência de 47,1% de efeitos adversos e EFV 52,1% ($p < 0,001$). Conclusão: Os achados do desse estudo sugerem que tanto ATV/r quanto o EFV apresentaram efetividade semelhante quando utilizados como primeira linha de tratamento.

Palavras-chave: Terapia Antirretroviral. Efetividade. Segurança. HIV.

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the effectiveness and safety of antiretroviral therapy that includes atazanavir/ritonavir (ATV/r) or efavirenz (EFV) in the first line of treatment for adult patients living with HIV. Methods: a retrospective cohort study between August 2019 to July 2020 and focused on the Clinical Immunology Service/day Hospital of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira –IMIP. The data were taken from the records selected at random and recorded in standardized questionnaires with subsequent transcription in computerized spreadsheets. The project was approved by the Human Research Ethics Committee (CEP) of IMIP/PE. The data were transcribed in the Excel program, analyzed on Epiinfo. Results: 131 patients participated in the study using EFV or ATV/r as the third drug in the antiretroviral regimen, 73.3% of whom were EFV patients and 26.7% using ATV/r. Initial viral suppression was observed in 88% ($p > 0,05$) of patients, regardless of the regimen used. Schemes containing ATV/r showed a prevalence of 47.1% of adverse effects and EFV 52.1% ($p < 0,001$). Conclusion: The findings of this study suggest that both ATV/r and EFV showed similar effectiveness when used as a first line of treatment.

Key words: Antiretroviral Therap. Effectiveness. Safety. HIV.

INTRODUÇÃO

Desde o início do advento da terapia antirretroviral, vários estudos demonstraram ao longo do tempo o benéfico de se iniciar cada vez mais precocemente o tratamento e de se alterar a história natural da infecção. Dessa forma, todos os guias nacionais e internacionais recomendam atualmente a iniciar o tratamento dos indivíduos infectados para prevenir a deterioração do sistema imunológico e controlar a replicação viral, e consequente prevenção da transmissão da infecção pelo HIV.¹ Além disso, o tratamento precoce permite que o indivíduo tenha uma melhor qualidade de vida. Atualmente, os principais guias de tratamento no mundo, inclusive o brasileiro, indicam a terapia antirretroviral (TARV) no momento de diagnóstico da infecção pelo HIV independentemente da contagem de células T CD4+, carga viral e presença de sintomas.² No entanto, barreiras de acesso à TARV para pacientes vivendo com HIV (PVHIV) existem com importantes diferenças entre os países especialmente de acordo com níveis socioeconômicos e modelos de organização dos sistemas de saúde.³⁻⁷

Para pacientes virgens de tratamento com antirretrovirais, os principais guias de tratamento no mundo, inclusive o brasileiro,⁸⁻¹⁰ recomendam atualmente o início de esquemas de TARV usando dois Inibidores de Transcriptase Reversa Análogo a Nucleotídeo (ITRN), sendo que o ministério da saúde e OMS recomendam a Lamivudina (3TC) e o Tenofovir (TDF), associados a um Inibidor de Integrase (INI), o Dolutegravir (DTG)^{9,10}. Contudo o protocolo americano recomenda 3TC e Abacavir (ABC) com o DTG. Outros aspectos são necessários para a escolha de TARV, como a eficácia, tolerabilidade e a segurança a longo prazo do uso desses medicamentos.¹¹

A escolha entre um Inibidor de Transferência de Cadeia Integrase (INSTI), Inibidor de Protease (IP) ou Inibidor de Transcriptase Reversa não-análogo ao Nucleosídeo (NNRTI) como terceira droga em um regime inicial de TARV deve ser

guiada pela eficácia do regime terapêutico, resistência genética, limitação por seus efeitos adversos e conveniência posológica. As comorbidades do paciente, os medicamentos concomitantes e o potencial para interações medicamentosas também devem ser levados em consideração.^{9,10}

Esquema antirretroviral composto por dois ITRN e um inibidor da protease - o atazanavir - potencializado com ritonavir (ATV/r) demonstrou uma excelente eficácia no controle da replicação viral, boa durabilidade em pacientes virgens de tratamento e uma alta barreira genética à resistência em ensaios clínicos e tem relativamente poucos efeitos adversos metabólicos em comparação com outros regimes potenciados com IP, como o Lopinavir.⁹ O ATV/r apresenta melhor tolerância gastrointestinal e menor impacto sobre o metabolismo glicolipídico, além de ser o único IP não associado ao aumento do risco cardiovascular. Apresenta também a melhor posologia, pois o uso de única dose diária, viabiliza a melhor adesão ao tratamento.¹²

Os principais efeitos adversos do ATV/r são a hiperbilirrubinemia indireta reversível, com ou sem icterícia, mas sem as elevações hepáticas concomitantes das transaminases, nefrolitíase, nefrotoxicidade e colelitíase.¹²⁻¹⁶ Sendo válido ressaltar que o ATV requer pH gástrico ácido para dissolução.¹⁷ Um ensaio clínico randomizado mostrou que o ATV/r apresentou uma taxa mais alta de interrupção do fármaco pelos pacientes devido a icterícia do que o Darunavir/r (DRV/r) e Raltegravir.¹⁸ Um estudo de corte transversal, concluiu que o uso de ATV/r foi associado com menor progressão da aterosclerose, conforme medido pela espessura medial íntima da artéria carótida.¹⁹ Grandes estudos de cortes encontraram uma associação entre DRV/r e lopinavir potenciado com ritonavir (LPV/r) e um risco aumentado de eventos cardiovasculares, enquanto essa associação não foi observada com ATV.²⁰⁻²²

O Efavirenz [EFV], um ITRNN, pode ser uma ótima escolha para alguns pacientes, embora essa droga tenha baixa barreira genética, facilitando o desenvolvimento de resistência.⁹ O EFV tem um longo histórico de uso generalizado nos globalmente, e sua interação mínima com a rifampicina se tornou uma opção para os pacientes que necessitam de tratamento concomitante para a tuberculose (TB).⁹ O EFV pode ser formulado como um medicamento único contendo dose fixa de EFV/TDF/FTC que permite uma dose única diária.^{9,10} É válido salientar que o EFV pode causar efeitos colaterais no SNC como sonhos anormais, tontura, dor de cabeça e depressão, os quais se resolvem ao longo de um período de dias a semanas na maioria dos pacientes; elevação do colesterol LDL e triglicérides, além de um prolongamento do intervalo QT.^{23,24}

Como o EFV a longo prazo tem sido associado à depressão e à probabilidade de suicídio, recomenda-se evitar EFV para pacientes em esquemas baseados em INSTI com condições psiquiátricas pré-existent, os quais deverão ser monitorados de perto, tendo em vista que ambos podem exacerbar os sintomas psiquiátricos e estar associados à tendência suicida.^{9,10,25} As mulheres não grávidas com potencial para engravidar devem ser submetidas a testes de gravidez antes do início do tratamento com efavirenz (EFV) e receber aconselhamento sobre o risco potencial para o feto e a conveniência de evitar a concepção durante regimes baseados em EFV.²⁶ Contudo, mulheres em um regime supressivo contendo EFV que engravidam e se apresentam ao pré-natal durante o primeiro trimestre podem continuar com a EFV durante a gravidez.^{26,27}

Estudos de avaliação da efetividade e segurança de esquemas diversos de antirretrovirais para tratamento da infecção pelo HIV podem respaldar as recomendações dos protocolos atuais nacionais e internacionais que são baseados em estudos de eficácia. Dessa forma, o objetivo do estudo foi avaliar a efetividade e

segurança da terapia antirretroviral que incluem Atazanavir/ritonavir ou Efavirenz na primeira linha de tratamento de pacientes adultos vivendo com HIV.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes portadores de HIV-1 em uso de TARV. O estudo abrangeu dados coletados em prontuários de pacientes atendidos no Serviço de Imunologia Clínica/Hospital-Dia do IMIP.

Foram considerados elegíveis indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HIV, de ambos os gêneros e com idades acima de 18 anos, em uso de esquemas antirretrovirais contendo ATV/r ou EFV como primeira linha de tratamento. Estes deveriam estar em acompanhamento pelo SAE/HD entre abril de 1996 e outubro 2018, com pelo menos um resultado de exame de carga viral plasmática do RNA do HIV-1 (CV RNA HIV-1) e LT CD4⁺ e seis meses de acompanhamento.

Foram excluídos PVHIV que haviam iniciado a TARV em outros serviços, uso anterior de ARVs de forma profilática, portadores de coinfeções com hepatites B e C, HTLV, gestantes, portadores de hanseníase e neoplasias definidoras ainda em tratamento, além de insuficiência renal crônica e cardíaca, doenças hepáticas, autoimunes, dislipidemia e uso de corticosteroides, antes do início da TARV.

Os prontuários dos pacientes foram obtidos através de amostragem não probabilística a esmo, nas dependências do arquivo médico do SAE/HD e, utilizando-se o programa Microsoft Excel 2017, foram gerados números aleatórios, estabelecendo a ordem de verificação.

Os dados foram coletados no período compreendido entre de janeiro de 2019 a outubro de 2020, por meio das informações dos prontuários clínicos, do sistema informatizado de laudos de exames laboratoriais e do Sistema de Controle de Exames

Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral (SISCEL). Por meio do SISCEL, foi possível verificar exames de contagem de LT CD4⁺ e CV RNA HIV-1 até o ano de 2011 e resultados de genotipagem e dispensação de ARVs por paciente a partir de 2011.

Os pacientes foram acompanhados por todo o período em que fizeram uso dos ARVs de interesse para o estudo, sendo o fim do uso considerado por intermédio do relato de troca no prontuário com as datas confirmada pelas informações do SISCEL. Os dados foram registrados em planilha computadorizada, confeccionada com base em questionário previamente padronizado contendo informações sociodemográficas (data de nascimento, cidade de residência, etnia, sexo, estado civil, orientação sexual, escolaridade, ocupação e renda); comportamentais e hábitos de vida (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e ser profissional do sexo); dados clínicos e laboratoriais (transmissão, infecções oportunistas, presença de doenças crônicas anteriores à TARV e classificação clínica inicial, segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* [CDC] adaptado)^{28,29} resultados de exames laboratoriais e genotipagem); TARV utilizada (tempo entre o diagnóstico e o início da TARV, tempo de uso da TARV, esquema terapêutico, adesão relatada pelo médico no prontuário e confirmada pelos registros do SICLOM, efeitos adversos e falhas terapêuticas) e coinfeções (hepatites B e C, sífilis, HTLV, toxoplasmose, citomegalovirus e tuberculose).

A efetividade terapêutica foi definida como máxima supressão viral após seis meses do início do tratamento. O limite máximo de detecção em ensaios de carga viral utilizados durante o período do estudo variou entre ≤ 400 cópias/ml (até o ano de 2004), ≤ 50 cópias/ml (até o ano de 2013) e ≤ 40 cópias/ml (até os dias atuais)¹⁹. Também foi avaliada a recuperação imunológica (aumento dos níveis de LT CD4+) durante o

acompanhamento. O parâmetro de segurança do uso da TARV incluiu o relato em prontuários de efeito adverso, motivando ou não a troca do antirretroviral.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE (CAAE 00172318.9.0000.5201).

Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico Epi info versão 7.0 para Windows. Foi utilizada estatística descritiva para apresentação dos dados utilizando-se média e intervalo de confiança (IC) de 95% (distribuição normal) ou mediana e amplitude interquartil (IIQ, dados não normais) para variáveis numéricas e distribuição de frequência relativa para variáveis categóricas. Para a comparação dos antirretrovirais foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e para as variáveis contínuas o teste de Kruskal-Wallis (dados não normais) seguido pelo teste post-hoc de Dunn.

RESULTADOS

No início foram elegíveis para participar do estudo 396 pacientes adultos portadores de HIV-1 que estavam em acompanhamento no SAE/HD. Contudo, foram excluídos 265 pacientes, de acordo com os critérios de elegibilidade do estudo. Ao final, participaram do estudo 131 pacientes utilizando EFV ou ATV/r como terceira droga do esquema antirretroviral, sendo 96 (73,3%) pacientes usando o EFV) e 35 (26,7%) pacientes usando ATV/r.

As características demográficas e sociais dos participantes incluídos na pesquisa estão apresentadas na Tabela 1. Considerando o total de participantes, a mediana da idade foi de 39 anos (IIQ = 33-44); 86,26% residiam na capital ou região metropolitana de Recife (RMR), enquanto 13,74% eram procedentes de outras cidades do estado de

Pernambuco; 54,96% eram do sexo feminino, para as quais a transmissão do HIV-1 se deu por via sexual heterossexual, enquanto no sexo masculino a categoria de exposição para a infecção pelo HIV-1 de homens que fazem sexo com homens (HSH), correspondeu a 38,98% dos homens ($p < 0,05$). Do número de pacientes incluídos na amostra, 103 pessoas se declaram heterossexuais e 81,97% se autodenominam não-brancos. Podemos ainda observar que 66,02% são casados ou estão em união estável e 53,5% de todos os indivíduos desse estudo tem grau de escolaridade maior que 8 anos. Encontrou-se 10,26% de fumantes, 6,84% etilistas e 1,53% de usuários de drogas ilícitas. Além disso, 2,29% são profissionais do sexo e ao se analisar a renda mensal, constatou-se que 54,2% de todos participantes possuem uma renda mensal não superior a 1 salário mínimo.

Na Tabela 2 observa-se que dos pacientes em uso de ATV/r (71,43%) eram do sexo feminino, casados(as) ou que viviam com parceiros(as) (81,5%), heterossexuais (94,1%) e 51,6% eram portadores de emprego formalizado ($p < 0,05$). A maior parte dos pacientes em uso de EFV eram casados(as) ou estavam vivendo com parceiros(as) (60,5%), empregados(as) (59,1%) e heterossexuais (76,9) ($p < 0,05$). 88,57% dos usuários do ATV/r se autodeclaram não brancos .

Quanto às comorbidades relatadas antes do início da TARV, pode-se observar que não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$), sendo a desordem psiquiátrica registrada em 4,58% dos pacientes, etilismo (6,84%), portadores de hipertensão arterial sistêmica (3,82%), com relatos de uso de drogas (1,53%), diabetes melitus tipo 2 (0,76%) e alguma desordem neoplásica (0,76%).

Antes do início do tratamento com as drogas estudadas, das doenças definidoras de aids, segundo o CDC, podemos identificar entre os utentes de Efavirenz a neurotoxoplasmose com apresentação de 7,2% e entre os usuários de Atazanavir a

candidose de esôfago com 5,9%. Contudo, quando se observou o critério Rio de Janeiro Caracas, o sintoma mais relatado foi a anemia e/ou linfopenia, acometendo 55,1% dos pacientes.

Ao se observar a média de dias entre o diagnóstico de HIV e o início da TARV, observou-se uma grande diferença para início do esquema anirretroviral após sua indicação. Os indivíduos que fizeram uso de EFV iniciaram o tratamento mais precocemente, 119 (IIQ = 30 – 705) dias, sendo comprovada uma diferença de 121 dias em relação aos que fizeram uso de ATV/r, os quais iniciaram o tratamento apenas após 240 (IIQ = 83 – 1191) dias da data de seu diagnóstico.

Contudo, não se pode identificar diferença em ao tempo de uso tanto do Efavirenz quanto do Atazanavir, pois em ambas situações observou a utilização por 204 semanas, sendo IIQ = 98 – 293 para ATV/r e IIQ = 118 – 363 para EFV.

Quanto às características laboratoriais dos pacientes antes do início da TARV (Tabela 3), o grupo do ATZ/r apresentou contagem de LT CD4⁺ mais elevada em relação à contagem inicial do EFV e situação clínica ($p > 0,05$). Contudo, destaca-se que 59,3% dos pacientes possuíam níveis de LT CD4⁺ abaixo de 350 células/mm³ em ambos os grupos.

Também não foram observados diferenças nos valores de CV RNA HIV-1 no início do tratamento para os ARV envolvidos neste estudo ($p < 0,1$) quer seja em número de cópias de RNA do HIV, quer seja em em logaritmo de base 10 (log 10).

Ocorreu redução da CV RNA HIV-1 e aumento dos LT CD4⁺, quando comparados o período pré-tratamento e o último exame registrado no prontuário ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa de CV RNA HIV-1 dos pacientes em uso de ATV/r quando comparados aos valores medianos alcançados pelos pacientes em uso de EFV ($p < 0,05$) no último exame.

A supressão viral inicial foi observada em 88% dos pacientes, independentemente do esquema utilizado, sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$). A média de tempo entre o início da TARV e o primeiro exame demonstrando supressão viral foi de 173 dias para o grupo ATV/r e 147 dias no EFV.

Considerando a combinação de supressão viral e ausência de efeitos adversos, o ATV/r mostrou-se superior ($p < 0,001$), com 50,0% dos pacientes sem tais eventos, enquanto o EFV, no qual houve efetividade terapêutica e ausência de efeito adverso em 42,7% dos pacientes. Esquemas contendo ATV/r apresentaram uma prevalência de 47,1% de efeitos adversos e EFV 52,1%. Verifica-se que as reações adversas mais prevalentes para o esquema contendo ATV/r foram a icterícia (17,6%), náusea e dislipidemia (ambas com $n = 4$; 11,5%), enquanto que para EFV, tontura (13,5%) e insônia (12,5%) foram os mais frequentemente relatados.

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo mostram que a maior parte das pessoas atendidas no Hospital Dia-IMIP é constituída por mulheres numa faixa etária média de 39 anos, o que difere dos dados publicados no último boletim epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde.³⁰ Neste, observa-se que a população brasileira a qual vive com HIV é constituída em sua maioria por homens com idade entre 20 e 34 anos. O boletim epidemiológico do Governo do Estado de Pernambuco foi detectado que a transmissão heterossexual foi responsável pela infecção do HIV entre as mulheres do estado.³¹ Contudo, entre os homens a via de transmissão mais observada foi a homossexual. Dados os quais corroboram com o presente estudo.

Os resultados demonstram que os esquemas de TARV de primeira linha contendo ATV/r e EFV foram efetivos, sem diferença entre os grupos. A supressão viral

foi alcançada por 88% dos pacientes e pelo menos um efeito adverso foi observado em 51,1% dos participantes, sendo que aqueles em uso de esquemas contendo ATV/r apresentaram menor risco de efeitos adversos quando comparados ao EFV ($p < 0,01$).

Em ensaio clínico controlado randomizado, multicêntrico, com 103 pacientes, houve supressão viral do ATV/r de 63% em terapia tripla, que demonstrou a longo prazo que a eficácia da monoterapia com ATV/r foi inferior quando comparada a terapia tripla contendo ATV/r.³² Esse achado diferiu do resultado do presente estudo, no qual a supressão viral ocorreu independentemente da TARV utilizada, sendo a supressão viral observada em 173 dias para o grupo ATV/r. Bem como, o ensaio clínico apresentou resultado divergente, no que se refere à ocorrência de efeitos adversos, considerando a ocorrência em 8% dos pacientes no braço de monoterapia e 4% na terapia tripla ($p = 0,436$)³². Contudo, em coorte retrospectiva, demonstrou-se um aumento significativamente na bilirrubina total entre pacientes que usam ATV/r³³, sendo compatível com os resultados encontrados nesse estudo.

Um ensaio clínico, fase IV, com 40 pacientes virgem de tratamento, demonstrou redução significativa da carga viral do esquema contendo EFV, e a eficácia do ART seria de 77,4%. Além disso, houve um aumento significativo na contagem média de LT CD4+.³⁴ Esse ensaio apresentou resultado semelhante, no que se refere à supressão viral, levando em conta a similaridade dos resultados apresentados. Nos pacientes em uso de EFV, a tontura (13,5%), a insônia (12,5%) e a labilidade emocional (12,5%) foram os mais relatados, dados equivalentes da literatura.³⁴ Em revisão sistemática e metanálise de rede, que incluiu 34 032 pacientes, evidenciou que o efavirenz era o tratamento mais bem conectado com os demais Inibidor de Transferência de Cadeia Integrase. Além disso, nessa metanálise o dolutegravir e raltegravir, mostraram eficácia e tolerância superiores aos regimes de efavirenz.³⁵ A importância desses dados se deve

ao fato de que o perfil de toxicidade, bem como a ocorrência de efeitos adversos da TARV, pode estar relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade das PVHIV, bem como o aumento de custos dos serviços de saúde³⁶.

Descobrimos significativamente maiores declínios de RNA do HIV e máximo controle com essas TARV, junto com aumentos significativamente maiores nas células T CD4+ com até 43 semanas de terapia. Apesar de um aumento significativamente maior na bilirrubina total entre pacientes que usam ATV/r, não encontramos nenhum outro aumentos significativos nos valores laboratoriais adversos entre as duas drogas.

Este estudo apresenta limitações relacionadas ao desenho amostral não probabilístico adotado. Porém, o uso do tamanho amostral suficiente possibilita credibilidade aos testes estatísticos. Outra limitação foi a falta de registros completos das informações no prontuário clínico, minimizado pela conferência dos dados com os sistemas informatizados disponíveis. Ademais, a diferença entre o número de indivíduos em cada grupo, sobretudo para o grupo do ATV/r, pode ter dificultado a análise comparativa entre o outro ARV.

CONCLUSÕES

Apesar disso, foi possível evidenciar que o ATV/r e o EFZ apresentaram efetividade semelhante quando utilizados como primeira linha de tratamento. A adesão ao tratamento foi demonstrada como fator de proteção independente para o alcance da supressão viral. Além disso, o atual estudo poderá beneficiar futuros pacientes que tiverem indicação de iniciar terapia antirretroviral como tratamento da infecção HIV.

REFERÊNCIAS

1. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. 2013; 368(3):218–30.
2. WHO (World Health Organization). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed; 2016. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>
3. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lafeuillade A, Cardon B, Viard JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS*. 2010; 24(10):1598–601.
4. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy. ANRS VISCONTI Study. *PLoS pathogens*. 2013; 9(3):e1003211.
5. Tran BX, Fleming M, Do HP, Nguyen LH, Latkin CA. Quality of life improvement, social stigma and antiretroviral treatment adherence: implications for long-term HIV/AIDS care. *AIDS Care*. 2018 Dec;30(12):1524-1531.
6. Jaiswal J, Singer SN, Lekas HM. Resilience and Beliefs in the Effectiveness of Current Antiretroviral Therapies Among Recently Disengaged Low-Income People of Color Living with HIV. *Behav Med*. 2019 Mar 25:1-11.
7. Kalichman S, Mathews C, Banas E, Kalichman M. Alcohol-related intentional nonadherence to antiretroviral therapy among people living with HIV, Cape Town, South Africa. *AIDS Care*. 2019 Mar 18:1-7.

8. UNAIDS Data 2018: Latin America - Country tables. Geneva: UNAIDS; 2019.
9. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. EUA. 2019. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
10. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
11. Scott MH, Michael SS, Mauro S, Julio SGM, Robert TS, Donna MJ, et al. Treatment for adult HIV infection. JAMA. 2006;296(7):827-843.
12. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. AIDS. 2011 Nov 28;25(18):2301-4.
13. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. J Infect Dis. 2013;207(9):1359-1369
14. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Foods and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. AIDS. 2007 May 31;21(9):1215-8
15. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2012;55(9):1262-1269.

16. Rakotondravelo S, Poinsignon Y, Borsa-Lebas F, de la Blanchardière A, Michau C, Jantzem H, et al. Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1270-2.
17. Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. *Medicina Interna*, Vol. 1. 19 ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
18. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors paring antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 7;161(7):461-71.
19. Stein JH, Ribaldo HJ, Hodis HN, Brown TT, Tran TT, Yan M, et al. A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS*. 2015 Sep 10;29(14):1775-83.
20. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1228-38. doi: 10.1001/archinternmed.2010.197.
21. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30. doi: 10.1086/649897.
22. Monforte Ad, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease

- events. AIDS. 2013 Jan 28;27(3):407-15. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835b2ef1.
23. Bristol-Myers Squibb. Sustiva package insert. 2016. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020972s049-021360s038lbl.pdf. Accessed: Sep 20, 2017.
24. Abdelhady AM, Shugg T, Thong N, Lu JB, Kreutz Y, Jaynes HA, et al. Efavirenz inhibits the human ether-a-go-go related current (hERG) and induces QT interval prolongation in CYP2B6*6*6 allele carriers. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016 Oct;27(10):1206-1213.
25. Mothapo KM, Schellekens A, van Crevel R, Keuter M, Grintjes-Huisman K, Koopmans P, et al. Improvement of Depression and Anxiety After Discontinuation of Long- Term Efavirenz Treatment. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015;14(6):811-8.
26. Veroniki AA, Antony J, Straus SE, Ashoor HM, Finkelstein Y, Khan PA et al. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. PLoS One. 2018 Jun 18;13(6):e0198447.
27. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. AIDS. 2011 Nov 28;25(18):2301-4.
28. WHO. International statistical classification of health problems. 10th revision. [Internet]. Geneva: 2010. Disponível em: www.who.int/classifications/icd/en
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância P nacional de D e A. Critérios de definição de casos de AIDS em

- adultos e crianças. Brasília (DF): 2018. Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2019. Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>
31. Pernambuco. Secretaria de Vigilância em Saúde – Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Boletim Epidemiológico HIV/Aids de PE - Situação Epidemiológica da Infecção pelo HIV em Pernambuco. Recife; 2017. Disponível em:
http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/boletim_hiv_aids-pe_2017.pdf
32. L Galli, V Spagnuolo, A Bigoloni, AD Monforte, F Montella, A Antinori, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy: 96 week efficacy, safety and bone mineral density from the MODAt randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jun;71(6):1637-42.
33. M Horberg, D Klein, L Hurley, M Silverberg, W Towner, D Antoniskis, et al. Efficacy and Safety of Ritonavir-Boosted and Unboosted Atazanavir Among Antiretroviral-Naïve Patients. *HIV Clin Trials.* Nov-Dec 2008;9(6):367-74. doi: 10.1310/hct0906-367.
34. P Amariles, J Galindo, HF Mueses-Marín, C Castañeda. Efectividad y seguridad del esquema genérico lamivudina/tenofovir y efavirenz en pacientes con VIH/SIDA naïve: estudio fase IV no aleatorizado, Cali-Colombia 2012-2014. *Rev Chilena Infectol.* 2019 Feb;36(1):32-40.

35. S Kanters, M Vitoria, M Doherty, ME Socias, N Ford , JI Forrest, et al.
Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Nov;3(11):e510-e520. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30091-1.

36. Kindie E, Anteneh ZA, Worku E. Time to development of adverse drug reactions and associated factors among adult HIV positive patients on antiretroviral treatment in Bahir Dar City, Northwest Ethiopia. *PloS ONE*. 2017 Dez; 14(8): e0221608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189322>

Tabela 1. Dados sociodemográficos. Recife, Brasil, 2020.

	Frequência	Percentual
Sexo		
Masculino	59	45,04%
Feminino	72	54,96%
Orientação sexual		
Heterossexual	103	81,75%
Bi/homossexual	23	18,25%
Etnia		
Branco	22	18,03%
Não- branco	100	81,97%
Estado civil		
Casado(a)/união estável	68	66,02%
Solteiro(a)/viúvo(a)/Separado(a)	35	33,98%
Escolaridade		
< 8anos	52	46,43%
> 8 anos	60	53,57%
Ocupação		
Empregado/estudante	49	40,83%
Empregado/aposentado/afastado por INSS	71	59,17%
Tabagismo		
Sim	12	10,26
Não	105	89,74
Etilismo		
Sim	8	6,84%
Não	109	93,16%
Uso de drogas		
Sim	2	1,53%
Não	129	98,47%
Profissional do sexo		
Sim	3	2,29%

Não	128	97,71%
Renda		
Até 1 salário mínimo	45	54,22%
Mais de 1 salário mínimo	38	45,78%

Tabela 2. Comparação das características sociodemográficas dos pacientes de acordo com o antirretroviral utilizado. Recife, Brasil, 2020.

Variáveis	EFV (n=96)		Total	
	ATV/r (n=35)	EFV (n=96) p	ATV/r (n=35)	Total EFV (n=96) p
Etnia (%)				
1-Branco			20,69%	11,43%
2-Não-branco			79,31%	88,57%
Sexo (%)				
1-Masculino			51,04%	28,57%
2-Feminino			48,96%	71,43%
Uso drogas (%)				
1-Sim			1,04%	2,86%
2-Não			98,96%	97,14%

Tabela 3. Características relacionadas a terapia antirretroviral, clínicas e laboratoriais dos pacientes antes do início do tratamento e no último exame laboratorial realizado em uso do antirretroviral. Recife, Brasil, 2020.

Variáveis	Total	ATV/r (n=35)	EFV (n=96)	p
Tempo entre o diagnóstico e início da terapia antirretroviral (dias), mediana	160	173	147	<0,275^a

Tempo de uso do antirretroviral (dias), mediana e IIQ	1467	1505±1370 [‡]	1429±1709 [‡]	<0,54 8^a
Linfócitos T CD4⁺ (células/mm ³), mediana e IIQ				0,038
Pré-tratamento	335±294	380±484	291±304	
Último exame	657±425	701±438*	614±429	
Linfócitos T CD4⁺ (%), mediana e IIQ				0,291 _a
Pré-tratamento	18±14	19±12	17±14	
Último exame	30±15	30±19	31±15	
Carga viral plasmática do RNA do HIV-1				
Pré-tratamento (cópias/ml), mediana	30090±	15760±	44421±	0,06^a
Último exame, (n), % de indetectável	209 (79,1)	674	4302	0,870 _a
Supressão viral, (%)				
Sim	110 (88)	28 (84,4)	82 (88,2)	
Não	15 (12)	4 (12,5)	11 (11,8)	
Tempo até a supressão (dias), mediana e IIQ	155±150	184±228	147±210	0,103 _a

Legenda:ATV/r, atazanavir potencializado com ritonavir; EVF, Efavirenz;

^a Teste Kruskal Wallis H seguido do post-hoc de Dunn