UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

JULLYE CAMPOS MENDES

SEGURANÇA DE ESQUEMAS CONTENDO DOLUTEGRAVIR NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV NO BRASIL

Belo Horizonte
2022

JULLYE CAMPOS MENDES

SEGURANÇA DE ESQUEMAS CONTENDO DOLUTEGRAVIR NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV NO BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Micheline Rosa Silveira

Coorientadores: Dra. Maria das Graças Braga
Dr. Adriano Max Moreira Reis

Belo Horizonte
2022

M538s

Mendes, Jullye Campos.
Segurança de esquemas contendo dolutegravir no tratamento da infecção pelo HIV no Brasil [recurso eletrônico] / Jullye Campos Mendes. – 2022.
1 recurso eletrônico (154 f. : il.) : pdf

Orientadora: Micheline Rosa Silveira.
Coorientadores: Maria das Graças Braga.
Adriano Max Moreira Reis.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. HIV – Teses. 2. Infecções por HIV – Teses. 3. Antirretrovirais/uso terapêutico – Teses. 4. Terapia antirretroviral – Teses. 5. Farmacovigilância – Teses. 6. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos – Teses. 7. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos – Teses. I. Silveira, Micheline Rosa. II. Braga, Maria das Graças. III. Reis, Adriano Max Moreira. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 616.925

Elaborado por Luciene Aparecida Costa – CRB-6/2811

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

SEGURANÇA DE ESQUEMAS CONTENDO DOLUTEGRAVIR NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV NO BRASIL.

JULLYE CAMPOS MENDES

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 25 de MAIO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Micheline Rosa Silveira - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Profa. Maria das Gracas Braga - Coorientadora (FAFAR-UFMG)
Prof. Adriano Max Moreira Reis - Coorientador (FAFAR-UFMG)
Dra. Celline Cardoso Almeida-Brasil (Health Canadá)
Dra. Juliana de Oliveira Costa (UNSW-Sydney)
Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins (FAFAR-UFMG)
Profa. Neila Marcia Silva Barcellos (UFOP).

Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Membro de comissão**, em 25/05/2022, às 20:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Juliana de Oliveira Costa, Usuário Externo**, em 25/05/2022, às 20:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Micheline Rosa Silveira, Vice diretor(a) de unidade**, em 25/05/2022, às 20:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Celline Cardoso Almeida Brasil, Usuário Externo**, em

25/05/2022, às 20:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Nelia Maria Silva Barcellos, Usuário Externo**, em 25/05/2022, às 20:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Adriano Max Moreira Reis, Professor do Magistério Superior**, em 25/05/2022, às 20:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Maria das Graças Braga Cezario, Professora do Magistério Superior**, em 25/05/2022, às 20:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1448294** e o código CRC **78C13C8C**.

Dedico este trabalho a todas as pessoas vivendo com HIV e a todos os profissionais que trabalham com HIV/aids.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pelas oportunidades e pelas pessoas que colocou em meu caminho. Muito obrigada, especialmente por me proporcionar a honra de trabalhar com pesquisa, de participar do Projeto ECOART e por me dar força para correr atrás dos meus objetivos.

Aos meus pais, José e Soraia, e aos meus irmãos, Leo, Rê, Leandro e Alexandre, por todo amor e amizade, por acreditarem em mim, respeitarem minhas escolhas e me apoiarem sempre.

Ao Henrique pelo amor, companheirismo e paciência. Sempre me dando forças, incentivando e auxiliando em tudo que era possível (inclusive nas análises dos dados).

Aos meus orientadores Micheline Rosa Silveira, Maria das Graças Braga e Adriano Max Moreira Reis pelas orientações, pela inspiração e aprendizado e por acreditarem em mim. Vocês foram muito importantes na minha formação, cada um de uma forma diferente e especial. Muito obrigada!

À Professora Alaíde Braga, por despertar em mim essa vontade de continuar no meio acadêmico e trabalhar com pesquisa e por ser sempre inspiração.

À Juliana Costa que contribuiu muito para meu aprendizado desde quando eu cheguei ao Projeto ECOART, sempre disponível em ajudar e ensinar, e por emanar essa alegria contagiante, sempre alto-astral.

Aos meus amigos da pós-graduação Juliana, Tarsila, Lais, Kennedy, Simone, Cléssius e Luciana, que sempre estiveram ali do lado apoiando e incentivando para que tudo ficasse mais leve e divertido, e que eu vou levar comigo da UFMG pra vida.

A todos os alunos de graduação, especialmente à Mariana e ao Matheus, e da pós-graduação que contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.

Aos colegas, professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, especialmente ao Silas e à Marcela.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Desde 2017, o dolutegravir (DTG) compõe esquemas terapêuticos na primeira linha de tratamento para início da terapia antirretroviral (TARV) no Brasil, além de ser utilizado na terceira linha de tratamento, em casos de resistência a outros antirretrovirais. Estudos observacionais que avaliam a segurança do DTG no Brasil são escassos e necessários para se conhecer o perfil de segurança do medicamento na vida real. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança de esquemas contendo DTG para o tratamento de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no Brasil. Três estudos foram desenvolvidos no âmbito desta tese. No estudo 1 foi realizado um estudo descritivo quantitativo para descrever as reações adversas a medicamentos (RAM) notificadas entre os 249.066 indivíduos em uso de DTG que participaram do Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG no Brasil no período entre abril de 2017 a agosto de 2019 e avaliar incompletude dos dados das notificações. No estudo 2 foi conduzido um estudo de coorte prospectivo para avaliar a incidência de RAM à TARV em um período de 12 meses após início de esquemas contendo DTG ou efavirenz (EFV) em 433 PVHIV em Belo Horizonte e os fatores associados a este desfecho. No estudo 3 foi conduzido um estudo de coorte prospectivo para avaliar a incidência de RAM neuropsiquiátricas nos primeiros 12 meses após início de esquemas contendo DTG ou EFV em 433 PVHIV em Belo Horizonte e os fatores associados a este desfecho. No estudo 1, 3.472 (1,4%) indivíduos relataram RAM pelo menos uma vez. As reações de maior gravidade e relevância clínica foram neuropsiquiátricas (depressão suicida, tentativa de suicídio e ideação de automutilação) e má formação do tubo neural em gestantes. O Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG apresentou resultados consistentes e boa completude dos dados. No estudo 2, 217 (50,1%) indivíduos apresentaram RAM em 12 meses de acompanhamento. Houve o registro de RAM em 60,8% dos indivíduos em uso de EFV e em 28,2% dos indivíduos em uso de DTG. As RAM mais frequentes foram distúrbios gastrointestinais, psiquiátricos e do sistema nervoso. O tempo médio para desenvolver a primeira RAM foi de 210,6 dias (IC95%195,5-225,8). Os fatores associados a RAM foram uso concomitante de outros medicamentos (HR: 2,00; IC95% 1,38-2,89), uso de álcool (HR: 0,64; IC95% 0,49-0,85) e uso do esquema contendo DTG (HR: 0,40; IC95% 0,28-0,58). No estudo 3, 152 (35,1%) indivíduos apresentaram RAM neuropsiquiátricas em 12 meses de acompanhamento, sendo registradas RAM neuropsiquiátricas em 44,3% dos indivíduos em uso de EFV e em 16,2% dos indivíduos em uso de DTG. A densidade de incidência foi de 35,3/100 pessoas-ano. Os indivíduos apresentaram, principalmente, transtornos e perturbações do sono (21,3%) e distúrbios neurológicos (13,9%). Menor chance de RAM neuropsiquiátricas foi associada ao uso de esquema antirretroviral contendo DTG (OR: 0,24; IC95% 0,14-0,40) e a presença de sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento (OR: 0,57; IC95% 0,37-0,89). Os resultados dos estudos sugerem boa tolerabilidade e segurança dos esquemas contendo DTG na prática clínica, especialmente quando comparado ao esquema contendo EFV.

Palavras-chave: dolutegravir; farmacovigilância; sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos; efeitos colaterais relacionados a medicamentos e reações adversas.

ABSTRACT

Since 2017, dolutegravir (DTG) has been part of first-line treatment regimens for initiation of antiretroviral therapy (ART) in Brazil, in addition to being used in the third line of treatment, in cases of resistance to other antiretrovirals. Observational studies evaluating the safety of DTG in Brazil are scarce and necessary to know the safety profile of the drug in real life. The objective of this study was to assess the safety of regimens containing DTG for the treatment of people living with HIV (PLHIV) in Brazil. Three studies were developed within the scope of this thesis. In study 1, We conducted a quantitative descriptive study to describe the adverse drug reactions (ADRs) reported among the 249,066 individuals using DTG who participated in the DTG Active Pharmacovigilance Project in Brazil from April 2017 to August 2019 and assess incompleteness of notification data. In study 2, We conducted a prospective cohort study to assess the incidence of ADR on ART within a 12-month period after initiation of DTG-based and EFV-based regimens in 433 PLHIV in Belo Horizonte and the factors associated with this outcome. In study 3, We conducted a prospective cohort study to assess the incidence of neuropsychiatric ADRs in the first 12 months after initiation of DTG-based and EFV-based regimens in 433 PLHIV in Belo Horizonte and the factors associated with this outcome. In study 1, 3,472 (1.4%) subjects reported ADRs at least once. The most severe and clinically relevant reactions were neuropsychiatric (suicidal depression, suicide attempt and self-mutilation ideation) and neural tube malformation in pregnant women. The DTG Active Pharmacovigilance Project showed consistent results and good completeness of data. In study 2, 217 (50.1%) subjects had ADRs at 12 months of follow-up. ADRs were recorded in 60.8% of the individuals using EFV and in 28.2% of the individuals using DTG. The most frequent ADRs were gastrointestinal, psychiatric and nervous system disorders being more frequent. The mean time to develop the first ADR was 210.6 days (95%CI 195.5-225.8). Factors associated with ADRs were concomitant use of other medications (HR: 2.00; 95%CI 1.38-2.89), alcohol use (HR: 0.64; 95%CI 0.49-0.85) and use of DTG-based regimen (HR: 0.40; 95%CI 0.28-0.58). In study 3, 152 (35.1%) had neuropsychiatric ADRs at 12 months of follow-up, with neuropsychiatric ADRs recorded in 44.3% of individuals using EFV and in 16.2% of individuals using DTG. The incidence density was 35.3/100 person-years. The subjects mainly presented sleep disorders and disturbances (21.3%) and neurological disorders (13.9%). A lower chance of neuropsychiatric ADRs was associated with the use of DTG-based regimen (OR: 0.24; 95%CI 0.14-0.40) and the presence of signs and symptoms of anxiety or depression at the beginning of treatment (OR: 0.57; 95%CI 0.37-0.89). The results of the studies suggest good tolerability and safety of DTG-based regimens in clinical practice, especially when compared to the EFV-based regimen.

Keywords: dolutegravir; pharmacovigilance; adverse drug reaction reporting systems; drug-related side effects and adverse reaction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Medicamentos antirretrovirais disponíveis no SUS para tratamento da infecção pelo HIV 19

Quadro 2 - Principais reações adversas a medicamentos aos antirretrovirais distribuídos no Brasil por meio do SUS, segundo a classe terapêutica 22

Figura 1 - Representação dos níveis hierárquicos do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias de Medicamentos (MedDRA) 27

Estudo 1

Figura 1 - (a) Persistência das dez principais RAM relatadas classificadas segundo PT MedDRA; (b) Persistência das cinco principais RAM relatadas classificadas segundo SOC MedDRA primário 49

Figura 2 - Proporção de gravidade das reações adversas a medicamentos relatadas segundo o total de reações para as cinco principais SOC MedDRA primários 50

Estudo 2

Figura 1 - Diagrama de inclusão dos indivíduos no estudo. Belo Horizonte, 2015-2018 70

Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier para estimar a probabilidade de sobrevida sem reação adversa após início da terapia antirretroviral (a) Geral; (b) Segundo o esquema antirretroviral; (c) Segundo o uso de álcool; (d) Segundo a classificação clínica no início da TARV; (e) Segundo o uso de outros medicamentos não ARV.....75

LISTA DE TABELAS

Estudo 1

Tabela 1 - Reações adversas a medicamentos relatadas no Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg no período de abril 2017 a agosto de 2019, classificadas segundo PT e SOC MedDRA 46

Tabela 2 - Completude dos campos do Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50 mg, segundo as observações que relataram RAM (n=6312) 52

Informação suplementar 2 - Medicamentos não antirretrovirais utilizados durante o tratamento com dolutegravir classificados pelo segundo nível da Classificação ATC com frequência maior ou igual a 1% 62

Estudo 2

Tabela 1 - Características dos indivíduos incluídos no estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018 (n=433) 71

Tabela 2 - Reações adversas a medicamentos registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018 73

Tabela 3 - Tempo médio até a ocorrência da primeira RAM, em dias, da população do estudo e segundo características da população. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018 76

Tabela 4 - Regressão de Cox univariada e multivariada dos fatores associados a RAM em indivíduos vivendo com HIV que iniciaram a terapia antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018 76

Tabela S1 - Descrição completa das reações adversas a medicamentos classificadas segundo PT e SOC MedDRA registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018 85

Estudo 3

Tabela 1 - Características da população do estudo segundo o registro de reações adversas neuropsiquiátricas em prontuário clínico. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433) 95

Tabela 2 - Reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas em período de 12 meses após início da terapia antirretroviral, segundo o nível *High Level Group Term* (HLGT) da classificação MedDRA. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433) 98

Tabela 3 - Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas em indivíduos em início da terapia antirretroviral. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433) 99

Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores associados à ocorrência de reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas indivíduos em início da terapia antirretroviral. Belo Horizonte, 2015-2018 101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
ATC	*Anatomical Therapeutical Classification*
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
CV	Carga Viral
DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST/Aids e Hepatites Virais
DP	Desvio Padrão
DTG	Dolutegravir
EANP	Eventos Adversos Neuropsiquiátricos
EFV	Efavirenz
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade ou Depressão
HIV	Virus da Imunodeficiência Humana
HLGT	*High Level Group Term*
HR	*Hazard Ratio*
HSH	Homens que fazem Sexo com Homens
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
ITRN	Inibidores de Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores de Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos
IP	Inibidores de Protease
INSTI	Inibidores da Transferência da Fita da Integrase
IIQ	Intervalo Inter Quartílico
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
MedDRA	Dicionário Médico de Atividades Regulatórias

MMAS-8	*Morisky Medication Adherence Scale*
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	*Odds Ratio*
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PT	*Preferred Term*
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
RAM	Reação Adversa a Medicamento
ROC	*Receiver Operating Characteristic*
SAE	Serviço de Assistência Especializada
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
Sinan	Sistema de Agravos de Notificação
SIRI	Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SMSA-BH	Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
SOC	*System Organ Class*
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
SUS	Sistema Único de Saúde
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir
UDM	Unidade Dispensadora de Medicamentos
UNAIDS	Programa Conjunto Nações Unidas sobre HIV/aids

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS 16
1.1 Epidemiologia do HIV 16
1.2 Política pública de distribuição de antirretrovirais no Brasil 17
1.3 Terapia antirretroviral 18
1.3.1 Dolutegravir 20
1.4 Reações adversas a medicamentos antirretrovirais 21
1.5 Farmacovigilância dos antirretrovirais 25
2 OBJETIVOS 30
2.1 Objetivo geral 30
2.2 Objetivos específicos 30
3 MÉTODOS 31
3.1 Estudo 1 31
3.1.1 Desenho do estudo e fonte de dados 31
3.1.2 População e dados de farmacovigilância 31
3.1.3 Definições e instrumentos 31
3.1.4 Análise dos dados 32
3.2 Estudo 2 33
3.2.1 Desenho do estudo 33
3.2.2 População do estudo e coleta de dados 34
3.2.3 Variáveis do estudo e definições 34
3.2.4 Análise dos dados 36
3.3 Estudo 3 37
3.3.1 Desenho do estudo 37
3.3.2 População do estudo e coleta de dados 37
3.3.3 Variáveis do estudo e definições 38
3.3.4 Análise dos dados 39
4 ARTIGO DE RESULTADOS 1 41
5 ARTIGO DE RESULTADOS 2 63
6 ARTIGO DE RESULTADOS 3 90
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 107
8 CONCLUSÃO 110
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 111

ANEXO A – Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg 122
ANEXO B – Comprovante de Submissão do Estudo 3 125
APÊNDICE A – Formulário de Coleta de Prontuário Clínico 126
APÊNDICE B – Artigo Científico Publicado (Estudo 1) 132
APÊNDICE C – Artigo Científico Publicado (Estudo 2) 133

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Epidemiologia do HIV

Estima-se que existiam 37,7 milhões de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em todo mundo em 2020 e que 27,5 milhões estariam em tratamento antirretroviral. O número anual de novas infeções pelo HIV atingiu, em 2020, cerca de 1,5 milhão (UNAIDS, 2021).

No Brasil, estima-se que em 2020 haviam 936 mil pessoas vivendo com HIV. Em 2020, 88% das PVHIV no Brasil conheciam o *status* da infecção pelo HIV, 71% das PVHIV diagnosticadas recebiam terapia antirretroviral (TARV) e 63% de todas as pessoas recebendo TARV atingiram supressão viral (BRASIL, 2021a).

A infecção pelo HIV e a aids fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças no Brasil e, por isso, é necessário reportar a ocorrência de casos dessas doenças às autoridades de saúde por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). A notificação compulsória da aids ocorre desde 1986, enquanto que a de infecção pelo HIV ocorre desde 2014 (BRASIL, 2021b).

Desde o início da epidemia de HIV/aids, em 1980, até dezembro de 2020, foram notificados no Brasil 360.323 óbitos relacionados ao HIV/aids. Entre 2010 e 2020, houve uma queda do coeficiente de mortalidade por HIV/aids, que passou de 5,7 para 4,0 óbitos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2021b).

De 2007 até junho de 2021, foram notificados no Sinan 381.793 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo a infecção mais frequente entre indivíduos do sexo masculino (69,8%), jovens de 20 a 34 anos (52,9%) e na região sudeste (43,3%). Em 2020, a razão de sexos foi de 2,8 (Masculino: Feminino), ou seja, 28 homens com a infecção pelo HIV para cada dez mulheres. Entre 1980 a junho de 2021, foram identificados 1.045.355 casos de aids no Brasil. Nos últimos cinco anos, houve em média 36,8 mil novos casos de aids no país (BRASIL, 2021b).

No Brasil, a prevalência de HIV na população geral é de 0,4%. A epidemia de HIV/aids no Brasil é concentrada em grupos populacionais mais vulneráveis, que apresentam prevalência de infecção pelo HIV superior à população geral. A prevalência da infecção pelo HIV é mais elevada entre homens que fazem sexo com homens (HSH) (18,4%) (KERR *et al.*, 2018), usuários de drogas injetáveis (8,2%) (BAPTISTA *et al.*, 2018) e

mulheres profissionais do sexo (5,3%) (SZWARCWALD *et al.*, 2018), sendo por isso considerados populações-chave para o HIV.

Em Minas Gerais, entre 2016 e 2020, foram diagnosticados 24.835 casos de HIV/aids, sendo a incidência de HIV/aids em 2019 de 24,1 por 100.000 habitantes. Em 2020, houve maior número de casos notificados de HIV no Sinan nos municípios com maior densidade populacional. A unidade regional de saúde de Belo Horizonte apresentou 27,14% do total de diagnósticos do estado de Minas Gerais (MINAS GERAIS, 2021). De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/aids do Brasil, em 2021, Minas Gerais foi o estado que apresentou menor taxa de detecção de aids, de 10,8 casos por 100.000 habitantes, e um dos menores coeficientes de mortalidade, de 2,6 óbitos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2021b).

1.2 Política pública de distribuição de antirretrovirais no Brasil

O Brasil se destacou no cenário internacional como o primeiro país em desenvolvimento a implementar uma política de distribuição universal de ARV. Desde 1996, o Brasil adota uma política de distribuição gratuita e universal de medicamentos ARV, sendo a TARV fornecida, sem custos extras, a todas as pessoas diagnosticadas com HIV/aids. O acesso à TARV é garantido pela Lei Federal 9.313/96. Assim, desde então, o governo brasileiro é responsável pela distribuição desses medicamentos por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 1996; BRASIL, 2018a).

Para controle da distribuição dos medicamentos ARV, o governo brasileiro utiliza o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), um sistema computadorizado com acesso online de 866 Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM). Este sistema foi implementado em 1997 e, além de, fornecer informações sobre estoque e registros de dispensação de ARV, também fornece informações sociodemográficas e clínicas dos indivíduos em tratamento (BRASIL, 2020b; BATISTA *et al.*, 2019). Para monitoramento clínico-laboratorial dos indivíduos em TARV é utilizado o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL), no qual são armazenados o histórico de resultados de exames de carga viral e contagem de linfócitos CD4/CD8 dos indivíduos em TARV (BRASIL, 2020c).

O tratamento de indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HIV, por meio do SUS, é realizado em serviços de saúde com assistência ambulatorial, como ambulatórios de especialidades ou de hospitais e unidades básicas de saúde (NEMES *et al.*, 2013), sendo que o acesso aos ARV ocorre após consulta com infectologista e cadastro no SICLOM (BRASIL, 2018a).

Para aprimoramento da política pública de assistência as PVHIV, o Ministério da Saúde disponibiliza recomendações atualizadas para prevenção da transmissão e tratamento da infecção pelo HIV, por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV. Assim, informações dos PCDT norteiam a prescrição de esquemas antirretrovirais, dispostos em diferentes linhas de tratamento (BRASIL, 2018a). Desde 2013, o PCDT para manejo da infecção pelo HIV em adultos recomenda o tratamento de todas as PVHIV, independentemente da contagem de linfócitos CD4. Assim, a TARV deve ser iniciada em todos os indivíduos diagnosticados com HIV/aids (BRASIL, 2013).

Nos últimos anos, foram realizadas alterações importantes nas recomendações de esquema de primeira linha, para início da TARV. Entre 2013 e 2017, o esquema de primeira linha para início da TARV no Brasil constituía na combinação de tenofovir/lamivudina/efavirenz (BRASIL, 2018a). Em fevereiro de 2017, por meio da Nota Informativa nº 007/2017, o DTG passou a ser recomendado em associação com tenofovir/lamivudina como esquema de primeira linha em indivíduos iniciando a TARV (BRASIL, 2017a). Em 2019, o uso do DTG foi ampliado, com a utilização do dobro da dose usual para pessoas coinfectadas com tuberculose e HIV em uso de rifampicina e, em 2020, para pessoas que faziam uso concomitante com anticonvulsivantes, como carbamazepina e fenitoína (BRASIL, 2019b; BRASIL, 2020a).

1.3 Terapia antirretroviral

A TARV consiste na utilização de medicamentos ARV para tratamento da infecção pelo HIV. Desde 1996, utiliza-se a combinação de pelo menos três ARV para tratamento da infecção, sendo dois deles de classes terapêuticas distintas (SRINIVASA; GRINSPOON, 2014; BRASIL, 2018a). Estudos clínicos recentes têm avaliado a efetividade do uso de TARV com dois medicamentos ativos como estratégia de simplificação, redução de toxicidades e interações medicamentosas em indivíduos com supressão viral (CAHN *et*

al., 2019; LLIBRE *et al.*, 2018). Os medicamentos ARV atuam suprimindo a replicação do HIV, resultando na redução da carga viral no organismo infectado a níveis indetectáveis e no aumento na contagem de linfócitos CD4 e, consequentemente, na reconstituição da resposta imunológica do indivíduo em tratamento (ARTS; HAZUDA, 2012; BRASIL, 2018a).

Os avanços da TARV, com o desenvolvimento de novos medicamentos, resultaram em muitos benefícios para o manejo da infecção pelo HIV, transformando-a em uma condição de saúde crônica. Os principais benefícios da TARV são a redução da morbidade e da mortalidade associadas à infecção pelo HIV/aids, melhoria da qualidade de vida das PVHIV aderentes ao tratamento e prevenção de novas transmissões (PALELLA *et al.*, 2006; ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2008; RAY *et al.*, 2010; COHEN *et al.*, 2011; PARTNER STUDY GROUP, 2019).

Os medicamentos ARV apresentam mecanismos de ação distintos, sendo agrupados em seis classes farmacológicas: (i) inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), (ii) inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), (iii) inibidores de protease (IP), (iv) inibidores de transferência de fita de integrase (INSTI), (v) inibidores de fusão e (vi) antagonistas do correceptor CCR5 (ARTS; HAZUDA, 2012; BRASIL, 2018a). No Brasil, atualmente, são disponibilizados, por meio do SUS, 20 medicamentos ARV, que estão apresentados no Quadro 1 segundo classe terapêutica e mecanismo de ação.

QUADRO 1 - Medicamentos antirretrovirais disponíveis no Sistema Único de Saúde para tratamento da infecção pelo HIV.

Classe	Medicamentos	Mecanismo de Ação
Inibidores de Transcriptase Reversa análogo de Nucleosídeos (ITRN)	Abacavir Lamivudina Tenofovir disoproxil fumarato Zidovudina Lamivudina/Zidovudina Tenofovir desoproxila fumarato/Lamivudina Tenofovir desoproxila fumarato/Entricitabina	Inibe a enzima transcriptase reversa ao mimetizar precursores do material genético celular e formar sequencias de DNA disfuncionais.

QUADRO 1 - Medicamentos antirretrovirais disponíveis no Sistema Único de Saúde para tratamento da infecção pelo HIV. (Continuação)

Classe	Medicamentos	Mecanismo de Ação
Inibidores de Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz Etravirina Nevirapina	Se ligam diretamente à enzima transcriptase reversa, interrompendo sua ação.
Inibidores de Protease (IP)	Atazanavir Darunavir Lopinavir/r Ritonavir Tipranavir	Bloqueiam a ação da enzima protease, impedindo a produção de novas cópias de células infectadas pelo HIV.
Inibidores de Fusão (IF)	Enfuvirtida	Inibem a fusão do vírus na célula.
Inibidores de Transferência de Fita de Integrase (INSTI)	Dolutegravir Raltegravir	Bloqueiam a ação da enzima integrase, impedindo a fusão do DNA viral ao DNA celular.
Antagonistas correceptor CCR-5	Maraviroque	Bloqueia a interação entre CCR-5 e glicoproteína viral 120, prevenindo a entrada do vírus nas células.

*O medicamento tenofovir/lamivudina/efavirenz em dose fixa combinada consiste em uma combinação das classes terapêuticas ITRN e ITRNN e por isso não foi representado no quadro.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2018a.

1.3.1 Dolutegravir

O DTG sódico 50 mg é um fármaco relativamente novo, registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2014, para tratamento da infecção pelo HIV em adultos e crianças com mais de 12 anos (TIVICAY, 2020). O DTG está incorporado no SUS para tratamento de primeira linha em indivíduos iniciando TARV, terceira linha de tratamento como terapia de resgate terapêutico em casos de resistência a outros ARV e para profilaxia pós-exposição (PEP) (BRASIL, 2018a).

O DTG é um inibidor da integrase de segunda geração, que age inibindo a enzima integrase do HIV ao ligar-se ao sítio ativo e bloquear a transferência da fita da integração do DNA retroviral na célula hospedeira, o que resulta na inibição da atividade viral (HARE *et al.*, 2011). O DTG é absorvido rapidamente, e o tempo médio para atingir a concentração sanguínea máxima varia de 0,5 a 2 horas após sua ingestão. Possui tempo de meia-vida terminal de 12 horas em indivíduos vivendo com HIV e deve ser

administração uma vez ao dia (COTTRELL *et al.*, 2013; KANDEL; WALMSLEY, 2015).

Este fármaco é metabolizado predominantemente por glucuronidação hepática pela UDP-glucuronosiltransferase 1A1 e é substrato menor para o CYP3A4 (COTTRELL *et al.*, 2013; KANDEL; WALMSLEY, 2015). O DTG possui baixa eliminação renal e, por isso, em indivíduos com função renal reduzida não há alteração significativa de sua farmacocinética (WELLER et al., 2014). Além disso, estudos sugerem que o DTG possui alta permeabilidade na barreira hematoencefálica (LETENDRE et al., 2013; BERTRAND *et al.*, 2021).

Em ensaios clínicos, o DTG apresentou como principais características elevada atividade antirretroviral, alta barreira genética para o desenvolvimento de resistência ao medicamento, baixa frequência de toxicidades e interações medicamentosas (PATEL *et al.*, 2014; MOLINA *et al.*, 2015; WALMSLEY *et al.*, 2015; MBHELE; CHIMUKANGARA; GORDON, 2021).

O DTG é utilizado em combinação com dois ITRN, sendo frequente a associação com abacavir/lamivudina ou tenofovir/entricitabina (KANDEL; WALMSLEY, 2015). No Brasil, o DTG geralmente é utilizado em dose única diária em combinação com tenofovir desoproxila fumarato/lamivudina, como primeira linha de tratamento, ou abacavir/lamivudina, como terceira linha de tratamento (BRASIL, 2018a).

1.4 Reações adversas a medicamentos antirretrovirais

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define RAM como: “uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica de doenças ou para modificação de função fisiológica” (WHO, 2002, p. 40).

O uso contínuo dos ARV para manejo da infecção pelo HIV faz com que os indivíduos em TARV fiquem susceptíveis a apresentar RAM durante o tratamento. As RAM aos ARV são apontadas como um dos principais fatores para reduzir a qualidade de vida e a adesão à TARV dos indivíduos em tratamento (BONOLO *et al.*, 2005; CICCONI *et al.*, 2010; SHET *et al.*, 2014; SHIGDEL *et al.*, 2014; COSTA *et al.* 2019; PIMENTEL *et al.*, 2020). A adesão inadequada à TARV pode resultar em aumento da carga viral e redução

na contagem de linfócitos CD4, provocando um aumento do risco de complicações clínicas, como a aids, e de internações hospitalares, que geram maiores custos ao sistema de saúde (ACURCIO *et al*., 2006; HEESTERMANS *et al*., 2016).

As RAM podem ter diferentes gravidades e se manifestarem em curto e longo prazo (MARGOLIS *et al.*, 2014; TADESSE *et al.*, 2014; BRASIL, 2018a). As RAM agudas, geralmente transitórias, são mais frequentes nos seis meses após o início da TARV e se caracterizam, principalmente, por hipersensibilidade, alterações gastrointestinais, como diarreia, vômito e náuseas, e alterações dermatológicas, como *rash*, prurido e manchas na pele (MENEZES DE PÁDUA *et al.*, 2006; SHET *et al.*, 2014; BRASIL, 2018a; MENDES *et al.*, 2018). As RAM relacionadas ao uso prolongado de ARV se caracterizam por alterações sistêmicas e metabólicas, como disfunção renal e hepática, lipodistrofias, dislipidemias, osteoporose, resistência à insulina e redistribuição anormal de gordura corporal (ASTUVILCA *et al.*, 2007; CECCATO *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2013; PENNA-BRAGA *et al.*, 2017).

Os medicamentos ARV apresentam diferentes perfis de segurança, sendo que algumas RAM podem ser causadas por mais de um ARV (BRASIL, 2018a). No Quadro 2 estão apresentadas as principais RAM aos antirretrovirais distribuídos no SUS segundo a classe terapêutica.

QUADRO 2 - Principais reações adversas a medicamentos aos antirretrovirais distribuídos no Brasil por meio do SUS, segundo a classe terapêutica.

Classe terapêutica	Antirretroviral	Reações adversas a medicamentos
Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN)	Abacavir	• Reações comuns (entre 1% e 10%): anorexia, dor de cabeça, náusea, vômito ou diarreia, febre, letargia ou fadiga, erupção cutânea e hipersensibilidade. • Reações menos comuns: pancreatite e acidose lática.
	Lamivudina	• Reações comuns (entre 1% e 10%): hiperlactemia, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, *rash* cutâneo, alopecia, artralgia, distúrbios musculares, fadiga, febre e mal-estar. • Reações menos comuns: acidose lática, pancreatite e rabdomiólise.
	Tenofovir disoproxil fumarato	• Reações muito comuns (>10%): erupção cutânea, diarreia, cefaleia, dor, depressão, astenia e náusea. • Risco de toxicidade renal com elevação da ureia e creatinina, disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insipidus. • Uso prolongado: redução na taxa de filtração glomerular.

QUADRO 2 - Principais reações adversas a medicamentos aos antirretrovirais distribuídos no Brasil por meio do SUS, segundo a classe terapêutica. (Continuação)

Classe terapêutica	Antirretroviral	Reações adversas a medicamentos
Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN)	Zidovudina	• Náuseas, anorexia, fadiga, mialgia, cefaleia, alterações no paladar e insônia são frequentes nas primeiras quatro semanas. • Uso prolongado: neutropenia (16%) e anemia (24%).
Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz	• Reações muito comuns (>10%): sintomas associados ao sistema nervoso central, como tontura, "sensação de embriaguez", sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vívidos. • Reações comuns (entre 1% e 10%): exantema, geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.
	Etravirina	• Reações muito comuns (>10%): *rash* e erupção.
	Nevirapina	• Reações muito comuns (>10%): erupção cutânea não-prurítica e elevação de aminotransferases. • Reações comuns (entre 1% e 10%): exantema, geralmente maculopapular (7%), menos de 1% progridem para síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica.
Inibidores de Protease (IP)	Lopinavir/ ritonavir	• Reações comuns (entre 1% e 10%): diarreia, náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaleia, e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia. • Reações menos comuns: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia. • Risco aumentado de infarto do miocárdio.
	Atazanavir/ ritonavir	• Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaleia, tontura, aumento da bilirrubina total, principalmente fração indireta (35-47% dos casos), com possível icterícia. • Reações menos comuns: hepatotoxicidade. • Uso prolongado: redução da função renal.
	Darunavir	• Reações muito comuns (>10%): diarreia, elevação de colesterol e glicose. • Reações comuns (entre 1% e 10%): cefaleia, distensão abdominal, dor abdominal, dispepsia, flatulência, náuseas, vômitos, lipodistrofia, prurido, erupção cutânea, mialgia, anorexia, diabetes mellitus, astenia e fadiga.
	Tipranavir	• Reações muito comuns (>10%): elevação significante da aminotransferase, diarreia, náusea e fadiga.

QUADRO 2 - Principais reações adversas a medicamentos aos antirretrovirais distribuídos no Brasil por meio do SUS, segundo a classe terapêutica. (Continuação)

Classe terapêutica	Antirretroviral	Reações adversas a medicamentos
Inibidores de Transferência de Fita de Integrase (INSTI)	Dolutegravir	• Reações muito comuns (>10%): náuseas, diarreia e cefaleia. • Reações comuns (entre 1% e 10 %): insônia, sonhos anormais, depressão, tontura, vômito, flatulência, dor e desconforto abdominal, erupção cutânea, prurido e fadiga. • Reações pouco comuns (entre 0,1% e 1%): ideação suicida, hipersensibilidade, hepatite, dor nas articulações e músculos e síndrome de reconstituição imunológica. • Pode ocorrer aumento de creatinofosfoquinase, creatinina ou bilirrubina no sangue.
	Raltegravir	• Reações muito comuns (>10%): diarreia, náuseas, cefaleia e fadiga. • Uso prolongado: potencial causa de rabdomiólise.
Inibidores de Fusão (IF)	Enfuvirtida	• Reações muito comuns (>10%): reações no local da aplicação, como dor/desconforto, eritema, indução, e neuropatia periférica. • Reações pouco comuns (entre 0,1% e 1%): diarreia e náuseas.
Antagonistas correceptor CCR-5	Maraviroque	• Reações muito comuns (>10%): diminuição do peso, insônia, neuropatia periférica, tontura, parestesia, disgeusia, espasmo muscular, dor abdominal, distensão abdominal, constipação, astenia, fadiga, *rash*, alopecia e alterações em enzimas hepáticas.

Fonte: Adaptado de MARGOLIS *et al.*, 2014; BRASIL, 2018a; CELSENTRI, 2020; EPIVIR, 2020; PREZISTA, 2020; TIVICAY, 2020; VIREAD, 2020; ZIAGENAVIR, 2020.

Estudos observacionais têm evidenciado o predomínio de alterações gastrointestinais e neuropsiquiátricas em indivíduos em uso de esquemas contendo DTG (DE BOER *et al.* 2016; HOFFMANN *et al.*, 2017; MENDES *et al*., 2018). Alguns estudos relatam também a ocorrência de significativo ganho de peso após uso de DTG (MENARD *et al.*, 2017; HILL; WATERS; POZNIAK, 2019; BOURGI *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Em 2018, a OMS emitiu um alerta de potencial problema relacionado ao uso de DTG em mulheres grávidas e no período periconcepcional com a ocorrência de defeitos do tubo neural após resultado preliminar do estudo Tsepamo, realizado em Botswana. Em resultados preliminares do estudo Tsepamo, mulheres em uso de TARV contendo DTG apresentaram maior frequência de defeito no tubo neural (0,3%) quando comparados com mulheres tratadas com outros antirretrovirais (0,1%) (ZASH *et al.*, 2019). Baseado nas evidências disponíveis até então, foram feitas restrições ao uso do DTG em mulheres com potencial reprodutivo e gestantes no primeiro trimestre gestacional.

Outros estudos investigaram o uso de DTG em mulheres com potencial reprodutivo e em gestantes e não foi observada associação entre o uso do medicamento e o desenvolvimento de defeitos no tubo neural (ALBANO et al., 2018; MONEY et al., 2019; PEREIRA et al., 2021). Em 2021, foi publicada uma atualização do estudo Tsepamo de Botswana, em que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de defeitos de tubo neural entre mulheres em uso de DTG, EFZ ou de esquemas de TARV sem DTG (ZASH *et al.*, 2021).

A OMS recomenda o DTG no esquema preferencial de primeira e segunda linha de tratamento do HIV para todas as populações, inclusive mulheres grávidas e com potencial para engravidar (WHO, 2019). Na nota informativa Nº 1/2022, publicada em janeiro de 2022 pelo Ministério da Saúde, o DTG é recomendado no esquema preferencial para mulheres vivendo com HIV que expressam o desejo de engravidar e para gestantes vivendo com HIV em início de tratamento, independentemente da idade gestacional. Esta nota informativa dispõe sobre as recomendações do uso de DTG em gestantes e em mulheres vivendo com HIV em idade fértil, e deixa clara a informação de que a escolha terapêutica deve ser feita de forma compartilhada entre mulher vivendo com HIV e a equipe de saúde, propiciando a essas mulheres informações de segurança de antirretrovirais na gestação e opções de esquemas alternativos para que elas possam participar da escolha da TARV (BRASIL, 2022).

1.5 Farmacovigilância dos antirretrovirais

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a farmacovigilância como “a ciência e as atividades relacionadas à identificação, avaliação, entendimento e prevenção de reações adversas ou quaisquer outros problemas relacionados ao uso de medicamentos” (WHO, 2002). A farmacovigilância é fundamental para avaliar a segurança dos medicamentos após comercialização, na prática clínica, sendo necessária à saúde pública e ao uso racional de medicamentos (WHO, 2002).

Para identificação de potenciais problemas de segurança, especialmente RAM, pode-se utilizar a farmacovigilância ativa e a farmacovigilância por meio de notificações espontâneas. Na farmacovigilância ativa são monitorados indivíduos em uso de um determinado medicamento e em uma população específica, enquanto que na farmacovigilância por meio de notificações espontâneas, o paciente e/ou o profissional

de saúde podem notificar às agências regulatórias de medicamentos e ao fabricante do medicamento a ocorrência de qualquer problema de segurança que tenha acontecido após o uso do medicamento e em dose normalmente utilizada para o tratamento. A farmacovigilância ativa tem a vantagem de prover informação sobre o uso e a extensão do consumo do medicamento, possibilitando determinar a frequência de RAM após a exposição a um medicamento (WHO, 2002).

Com o desenvolvimento de novos medicamentos e o maior acesso aos ARV ao longo dos anos, torna-se cada vez mais necessário o desenvolvimento de ações e programas de farmacovigilância, de modo a proporcionar meios para identificação de potenciais sinais de segurança e RAM após o uso de medicamentos (WHO, 2002; UNAIDS, 2019). Neste contexto, sistemas para a coleta e avaliação de notificações de RAM, como o VigiMed, da ANVISA, e o VigiBase, da OMS, têm sido criados para monitorar a segurança do uso dos medicamentos na prática clínica. Esses sistemas são utilizados para fornecer evidências sobre a segurança dos medicamentos a autoridades regulatórias nacionais de medicamentos e desenvolver pesquisas farmacoepidemiológicas relativas à segurança, contribuindo para minimizar danos aos indivíduos em tratamento (ANVISA, 2020; WHO, 2020c; VAN DE VEN *et al.*, 2020).

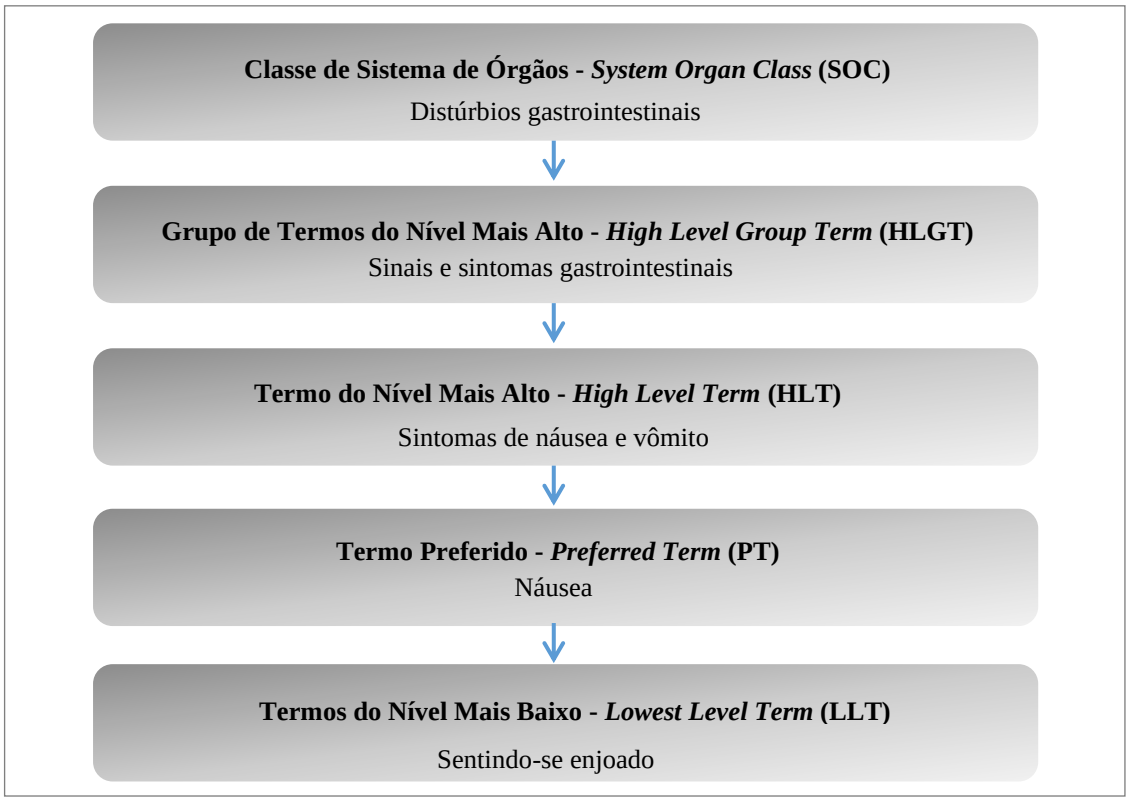
O desenvolvimento de terminologias para codificar e padronizar o relato de RAM, como a Terminologia de Reações Adversas da OMS (WHO-ART) e o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias de Medicamentos (MedDRA), tem propiciado a comparação de informações relativas à descrição do evento ou RAM internacionalmente, uma vez que grande parte dos centros nacionais de farmacovigilância, indústrias farmacêuticas e reguladores de medicamentos aderiram a esses instrumentos na monitorização da segurança das tecnologias em saúde (WHO, 2002; ANVISA, 2020; WHO, 2020c).

O MedDRA consiste em uma terminologia médica internacional desenvolvida sob os auspícios do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) (MSSO MEDDRA, 2021). Essa terminologia pode ser utilizada para registro, documentação e monitoramento da segurança de produtos médicos como medicamentos, produtos biológicos, vacinas e produtos resultantes da combinação de medicamentos com dispositivos médicos (ANVISA, 2020). O MedDRA está disponível desde 1999 em inglês e é atualizado periodicamente, sendo disponível também traduções em outros idiomas. A versão em português brasileiro foi disponibilizada em 2020.

Os termos no MedDRA derivam-se de várias fontes, dentre eles a WHO-ART, Símbolos de Codificação para um Dicionário de Sinônimos de Termos de Reações Adversas – *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms* (COSTART) e Classificação Internacional de Doenças (CID). A utilização da terminologia MedDRA tem como finalidade melhorar a qualidade dos dados coletados em bancos de dados, possibilita agrupar termos clinicamente relevantes e contribui como ferramenta para facilitar a padronização e comunicação eletrônica dos dados obtidos em estudos pré e pós comercialização de produtos farmacêuticos para uso humano (BROWN *et al.*, 1999).

A terminologia MedDRA é hierárquica e possui cinco níveis (BROWN *et al.*, 1999; MSSO MEDDRA, 2021), conforme a Figura 1.

Figura 1 – Representação dos níveis hierárquicos do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias de Medicamentos (MedDRA).



Fonte: Elaborado pela autora após consulta ao MedDRA.

As agências reguladoras de medicamentos precisam estar fortemente ligadas aos programas de farmacovigilância, de modo a assegurar que a informação sobre potenciais problemas de segurança na prática clínica cotidiana chegue até as autoridades competentes e contribuam para orientar a tomada de decisão clínica e regulatória (WHO, 2002).

O Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST/Aids e Hepatites Virais (DIAHV), do Ministério da Saúde, em conjunto com a Gerência de Farmacovigilância, da ANVISA, iniciaram, em 2017, um Projeto de Farmacovigilância Ativa do Uso do DTG no Brasil, com o objetivo de identificar a ocorrência de RAM após uso do DTG e monitorar continuamente a segurança do medicamento na prática clínica (BRASIL, 2017b). Este projeto foi implementado no SICLOM, sendo as informações coletadas por meio de entrevistas e questionário computadorizado preenchido a partir da segunda dispensação de DTG. Os indivíduos eram convidados a participar do projeto, principalmente no momento da dispensação dos antirretrovirais, e o preenchimento não era obrigatório (BATISTA *et al.*, 2019).

O questionário de farmacovigilância (Anexo A) utilizado no Projeto de Farmacovigilância Ativa do Uso do DTG no Brasil foi elaborado por profissionais do DIAVH e da ANVISA com auxílio de especialistas da OMS. O questionário possui perguntas sobre o tipo da RAM, data de início e termino da reação, gravidade da reação, manifestações da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI), doenças oportunistas prévias e agravadas após o início do tratamento com o medicamento e o uso de outros medicamentos não antirretrovirais. Foram incluídas no sistema uma lista padrão da OMS com 5.000 opções de RAM, e essas reações foram selecionadas baseada em estudos internacionais (BATISTA *et al.*, 2019).

Dados dos primeiros cinco meses de implementação do projeto mostraram que dentre os 72.032 indivíduos participantes do Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG no Brasil, 1.615 (2.24%) indivíduos relataram alguma RAM, sendo o perfil de segurança similar a estudos prévios com o DTG (BATISTA *et al.*, 2019).

Com o alerta da OMS de potenciais problemas de segurança do DTG, o governo de Moçambique, por meio da Direção Nacional de Farmácia e do Programa Nacional de Controle de IST/HIV/AIDS de Moçambique, estabeleceu um sistema de farmacovigilância ativa dos indivíduos em uso do esquema tenofovir/lamivudina/dolutegravir para monitorar eventos adversos e RAM, e assim dar suporte ao programa de saúde pública de Moçambique. Os indivíduos, inclusive mulheres em idade fértil, estão sendo monitorados para identificar possíveis eventos adversos após início ou troca para o esquema contendo DTG (MUSSÁ *et al.*, 2021).

A avaliação da segurança dos medicamentos ARV utilizados no tratamento da infecção pelo HIV, em especial o DTG, torna-se importante para obter informações sobre o perfil de segurança do medicamento em estudos de vida real, bem como avaliar o impacto da troca do efavirenz pelo DTG. Neste sentido, têm-se como objetivo nesta tese fornecer evidências para subsidiar a tomada de decisão de agências reguladoras de medicamentos, profissionais de saúde e gestores, ao produzir estudos originais no contexto brasileiro com implicações sobre a segurança do DTG na prática clínica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a segurança de esquemas antirretrovirais contendo dolutegravir para o tratamento de pessoas vivendo com HIV no Brasil utilizando dados de farmacovigilância ativa e coortes prospectivas.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as reações adversas ao dolutegravir notificadas no Projeto de Farmacovigilância Ativa do Dolutegravir no Brasil e avaliar incompletude dos dados das notificações. (Estudo 1)
- Avaliar a incidência de reações adversas a medicamentos nos primeiros 12 meses após início do tratamento antirretroviral com esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz em pessoas vivendo com HIV em Belo Horizonte e fatores associados a este desfecho. (Estudo 2)
- Avaliar a incidência de reações adversas a medicamentos neurológicas e psiquiátricas nos primeiros 12 meses após início do tratamento antirretroviral com esquemas contendo dolutegravir ou efavirenz em pessoas vivendo com HIV em Belo Horizonte e fatores associados a este desfecho. (Estudo 3)

3. MÉTODOS

3.1 Estudo 1

3.1.1 Desenho do estudo e fonte de dados

Estudo descritivo com abordagem quantitativa do Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG 50mg no Brasil. O Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG foi implementado no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), um sistema administrativo nacional utilizado para gerenciar o tratamento ARV e registrar todas as dispensações. O Ministério da Saúde do Brasil aprovou a cessão dos dados da farmacovigilância ativa do DTG no Brasil. Todos os dados dos pacientes foram anonimizados e deidentificados para análise.

3.1.2 População e dados de farmacovigilância

Foram incluídos neste estudo indivíduos em uso do DTG em todo território brasileiro, com idade acima de 12 anos (de acordo com o registro do DTG aprovado na Agência Regulatória de Saúde do Brasil) (TIVICAY, 2020), que responderam ao Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg (Anexo A) entre o período de abril de 2017 a agosto de 2019. Foram considerados como recusa os indivíduos que se negaram a responder ao questionário de farmacovigilância em todas as retiradas do medicamento.

Os pacientes em uso de DTG foram identificados por meio do SICLOM. Os dados foram coletados por meio de entrevistas com os pacientes por meio de questionário informatizado na segunda dispensação do DTG e reportados por meio do SICLOM. O questionário foi aplicado aos pacientes a cada nova dispensação de DTG. Questionários impressos poderiam ser entregues aos pacientes para serem preenchidos em casa e trazidos quando retornassem ao serviço de saúde para uma nova dispensação. Farmacêuticos ou outros profissionais que dispensaram ARV e médicos que prescreveram foram os principais notificadores (BATISTA *et al*., 2019).

3.1.3 Definições e instrumentos

As RAM foram avaliadas segundo a definição da OMS (WHO, 2002). A persistência e a gravidade das RAM foram classificadas de acordo com as definições do Questionário de

Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir. As RAM relatadas foram classificadas segundo os níveis Termo Preferido (*Preferred Term*, PT) e Classe de Sistemas de Órgãos (*System Organ Class*, SOC) primário do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) versão 23.0, uma terminologia médica internacional de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano (MSSO MEDDRA, 2020). Os outros medicamentos em uso pelos indivíduos foram classificados utilizando o primeiro e segundo níveis da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2020a).

A incompletude dos dados pode ser definida como a proporção de informação ignorada ou preenchida como ignorado ou com termos que indicassem ausência de dados (HOGAN; WAGNER, 1997; GOULD, 1999). Para análise da incompletude dos dados, foi verificado se a resposta do campo estava de acordo com os objetivos da informação solicitada, e se possuía valores considerados como aceitáveis. Todos os campos do questionário relacionados à ocorrência de RAM foram avaliados em relação à incompletude, utilizando o escore adaptado de Romero e Cunha (2006), com os graus de avaliação "excelente", para preenchimento incompleto inferior a 5%, "bom" (5% a menos de 10%); "regular" (10% a menos de 20%); "ruim" (20% a menos de 50%); e "péssimo" (50% ou mais).

A informação relativa ao tipo de preenchimento dos campos do questionário, se facultativo ou obrigatório, foi obtida por meio de uma simulação de notificação de RAM realizada por um farmacêutico de uma das unidades dispensadoras de medicamentos ARV.

3.1.4 Análise dos dados

Análises descritivas foram realizadas. A idade foi calculada subtraindo-se a data de preenchimento do questionário pela data de nascimento e, caso o indivíduo tivesse mais de um registro no sistema, era utilizada a última data de preenchimento. O banco de dados foi analisado para identificação de notificações duplicadas, considerando a "data de preenchimento" e a "descrição da RAM classificada segundo o nível PT MedDRA".

Para mensurar a magnitude de incompletude, foi calculada a frequência relativa de dados incompletos para todos os campos do questionário de farmacovigilância. Nessa etapa, foram analisados apenas os dados dos indivíduos que responderam "sim" e "sim, irei digitar depois" para a ocorrência de RAM após o início do uso do DTG. Nos casos de

duplicidade de registros de uma mesma RAM segundo o nível PT MedDRA para uma mesma data de preenchimento, o campo foi considerado completo caso houvesse pelo menos uma resposta válida em alguma das entradas. As análises foram realizadas no software *R Foundation for Statistical Computing Program* versão 3.6.3 (R CORE TEAM 2017, Vienna, Austria), utilizando-se os pacotes "tidyr", "readr", "stringr", "dplyr", "lubridate".

Este estudo integra o Projeto ECOART, que obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número 31192914.3.0000.5149).

3.2 Estudo 2

3.2.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo, no qual foram utilizados dados do Projeto ECOART, conduzido em três serviços públicos de assistência especializada ao HIV/aids em Belo Horizonte, Minas Gerais (MENDES *et al.*, 2018; CARDOSO *et al.*, 2019; PIMENTEL *et al.*, 2020). Os serviços, disponibilizam tratamento integral às PVHIV e foram identificados como serviço I, II e III, sendo responsáveis, conjuntamente, por cerca de 80% da dispensação de medicamentos antirretrovirais para as PVHIV em Belo Horizonte, capital de um estado do sudeste do Brasil.

O serviço I é um serviço ambulatorial de um hospital de grande porte da rede pública de saúde de Minas Gerais que presta assistência hospitalar e ambulatorial especializada em doenças infectocontagiosas. O Serviço II é um centro de testagem e aconselhamento (CTA) e Serviço de Assistência Especializada (SAE), vinculado à Prefeitura de Belo Horizonte (PBH). O Serviço III é um centro de treinamento e referência para o atendimento de doenças infecciosas e parasitárias vinculado à PBH.

O Projeto ECOART foi conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número 31192014.3.0000.5149) e dos serviços em que o estudo foi conduzido.

3.2.2 População do estudo e coleta de dados

Foram incluídos no estudo, os indivíduos: (i) infectados pelo HIV; (ii) com idade igual ou superior a 16 anos; (iii) sem tratamento antirretroviral prévio, (iv) que iniciaram uso da TARV com até seis meses de tratamento; e (v) em acompanhamento nos serviços de saúde avaliados e que compareceram no serviço de saúde durante o período de recrutamento para entrevistas do Projeto ECOART. Foram incluídos os indivíduos que estavam em uso dos esquemas efavirenz 600mg/tenofovir disoproxil fumarato 300mg/lamivudina 300mg (EFV/TDF/3TC) ou dolutegravir 50mg/ tenofovir disoproxil fumarato 300mg/lamivudina 300mg (DTG/TDF/3TC), principais esquemas terapêuticos de primeira linha de tratamento para o HIV em pessoas iniciando a TARV, no Brasil, no período da coleta de dados, e que tinham prontuário clínico nos serviços de saúde.

Foram conduzidas entrevistas face-a-face por uma equipe de farmacêuticos e acadêmicos treinados utilizando questionário e formulários padronizados. Na primeira entrevista os indivíduos foram convidados a participar do estudo, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou termo de assentimento livre e esclarecido (TALE), se idade inferior a 18 anos. Para esse estudo foram utilizados dados da entrevista basal do Projeto ECOART.

A coleta dos dados ocorreu entre setembro de 2015 a outubro de 2018, sendo as entrevistas realizadas nos dois primeiros anos e os dados dos prontuários coletados até o final do seguimento. As características sociodemográficas, comportamentais e a variável adesão à TARV foram coletadas da entrevista e correspondem a dados do início do tratamento. As características clínicas, laboratoriais e relacionadas ao tratamento farmacológico, em um período de 12 meses a partir do início da TARV, foram coletadas do prontuário clínico. As informações de exames laboratoriais e do esquema antirretroviral foram complementadas com informações do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), respectivamente.

3.2.3 Variáveis do estudo e definições

A variável dependente foi a ocorrência de RAM registrada no prontuário clínico, no período compreendido entre o início da TARV e os 12 meses de acompanhamento, e o

tempo decorrido até o primeiro episódio de RAM. As variáveis independentes investigadas foram agrupadas, a saber: (i) Características sociodemográficas: sexo (feminino; masculino), idade (em anos), faixa etária (16-19; 20-34; 35-49; 50-68), idade dicotomizada pela mediana (até 33 anos; mais de 33 anos), cor da pele autodeclarada (parda; branca; preta; amarela; indígena), situação conjugal (solteiro/divorciado/viúvo; casado/união estável), escolaridade (até 9; 10-12; 13 ou mais anos), situação de trabalho (empregado; desempregado), plano privado de saúde (sim; não), classe econômica (AB: alta, C: intermediária, DE: baixa) e município de residência (Belo Horizonte; Outros municípios); (ii) Características comportamentais e hábitos de vida: uso de álcool atual (sim; não), tabagismo (não fumante; fumante; ex-fumante) e uso de drogas ilícitas na vida (sim; não); (iii) Características clínicas e laboratoriais: contagem de linfócitos CD4 ao iniciar TARV (<200; 200-500; >500 células/mm3) e carga viral ao iniciar a TARV (≤100 mil; >100 mil cópias/mL), registro de comorbidades (sim; não), classificação clínica do estágio da doença ao iniciar TARV (A: assintomático; B: sintomático; C: condições indicadoras de aids); possível fonte de infecção pelo HIV (homens que faz sexo com homens; homens heterossexuais; mulheres heterossexuais; uso de drogas injetáveis e outros); (iv) Características relacionadas ao tratamento farmacológico: esquema antirretroviral (EFV/TDF/3TC; DTG/TDF/3TC), tempo de tratamento até o evento (em dias), adesão à TARV (sim; não), uso concomitante de outros medicamentos não antirretrovirais (sim; não) e troca da TARV (sim; não).

A classe econômica foi mensurada por meio dos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que estima o poder de compra dos indivíduos de acordo com a posse de itens de conforto e o nível de escolaridade do chefe de família. A classe econômica dos indivíduos foi categorizada em alta (A-B), intermediária (C) e baixa (D-E) (ABEP, 2008). A adesão à TARV foi mensurada utilizando a escala de 8 itens de Morisky (MMAS-8) adaptada, cuja pontuação varia de 0 a 8. Os indivíduos com 8 pontos foram classificados como aderentes (OLIVEIRA-FILHO *et al*., 2014).

A classificação clínica do estágio da doença ao iniciar TARV foi avaliada utilizando os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adaptados, sendo os indivíduos classificados como assintomáticos (A), sintomáticos (B) e em condições indicadoras de aids (C) (CDC, 1992). Para regressão múltipla as categorias sintomáticos e assintomáticos foram unificadas para formar a categoria sem condições indicadoras de aids. A variável troca da TARV foi coletada do SICLOM e definida como substituição de

algum princípio ativo inicialmente prescrito em 12 meses de acompanhamento. O SICLOM é um sistema informatizado que contém dados clínicos de pessoas vivendo com HIV em tratamento e todos os registros de dispensação de antirretrovirais na rede pública de saúde do Brasil.

Foi adotada a definição de RAM da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1972). As RAM, relatadas no prontuário clínico, foram classificadas segundo os níveis Termo Preferido (*Preferred Term*, PT) e Classe de Sistemas de Órgãos (*System Organ Class*, SOC) do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) versão 24.0, uma terminologia médica internacional de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano (MSSO MEDDRA, 2021). O acesso ao MedDRA foi autorizado sem ônus, por se tratar de um estudo com finalidade acadêmica. Os medicamentos em uso concomitante aos ARV foram classificados utilizando o segundo nível da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2020a).

3.2.4 Análise dos dados

Foram realizadas análises descritivas da população, com distribuição de frequências para variáveis categóricas e medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis quantitativas. A avaliação da normalidade da distribuição dos dados foi feita por meio do teste de Shapiro-Wilk. A análise das RAM foi realizada segundo o esquema antirretroviral, sendo os indivíduos classificados em dois grupos para as análises: (i) EFV/TDF/3TC em dose fixa combinada; e (ii) DTG/TDF/3TC. Os indivíduos foram avaliados de acordo com o primeiro tratamento prescrito. A frequência de RAM foi estimada em 12 meses a partir da primeira dispensação de TARV.

As probabilidades e os tempos médios até a ocorrência da primeira RAM foram estimados pelo método de Kaplan-Meier. O teste de Log-rank foi utilizado para avaliar a diferença nas distribuições de sobrevida entre os indivíduos, para variáveis explicativas categóricas. Os fatores associados à RAM foram avaliados por meio dos modelos de riscos proporcionais de Cox univariado e multivariado, sendo calculadas as *hazard ratios* (HR) e intervalos com 95% de confiança. As variáveis que apresentaram valor p igual ou inferior a 0,25 na análise univariada foram selecionadas para entrar no modelo multivariado. O método *backward stepwise* foi usado para obtenção do modelo final, sendo mantidas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,05. Devido relevância clínica

a variável adesão foi mantida no modelo multivariado, mesmo com valor p maior que 0,05. Para a avaliação da suposição de riscos proporcionais, curvas de sobrevida e teste de qualidade de ajuste de Schoenfeld foram utilizados. A qualidade do ajuste do modelo final foi verificada usando a razão de verossimilhança, teste de Wald e teste de Score.

Para as análises do tempo até a ocorrência da primeira RAM, os indivíduos foram acompanhados da data de início da TARV e até (i) a data de registro da RAM, (ii) a data da perda do acompanhamento, (iii) morte ou (iv) final do acompanhamento de 12 meses. Assim, nas análises de sobrevivência considerou-se como evento de interesse o primeiro relato de RAM aos antirretrovirais no prontuário clínico, sendo consideradas censuras morte e final do acompanhamento sem ter o evento.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os *softwares Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 (IBM CORP. 2013, NY, United States) e *R Foundation for Statistical Computing Program* versão 3.6.3 (R CORE TEAM 2017, Vienna, Austria), utilizando as bibliotecas *survival, survminder, ggplot2* e *descr*. Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5%.

3.3 Estudo 3

3.3.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo com pessoas que vivem com HIV (PVHIV), atendidas em três serviços públicos de assistência especializada ao HIV/aids em Belo Horizonte (MG), que dispensam cerca de 80% de medicamentos antirretrovirais em Belo Horizonte, a capital de um estado brasileiro da região sudeste.

3.3.2 População do estudo e coleta de dados

Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos, iniciando a TARV ou com até seis meses de tratamento, que não haviam realizado tratamento antirretroviral prévio, em acompanhamento nos serviços de saúde avaliados e que compareceram no serviço de saúde durante o período de recrutamento para entrevistas.

Foram excluídos os indivíduos que não tinham prontuário clínico nos serviços de saúde e aqueles que não iniciaram tratamento com os regimes terapêuticos EFV 600mg /tenofovir desoproxila fumarato300mg (TDF)/lamivudina (3TC) 300mg

(EFV/TDF/3TC) em dose fixa combinada ou DTG 50mg mais a associação TDF300mg/3TC300mg (DTG +TDF/3TC), recomendados como primeira linha de tratamento para o HIV no Brasil, durante o período da coleta de dados.

Este estudo integra o Projeto ECOART, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número 31192014.3.0000.5149) e dos serviços de saúde avaliados. Todos os dados foram coletados por uma equipe de farmacêuticos e acadêmicos treinados, após consentimento livre e esclarecido dos participantes, no período de setembro de 2015 a outubro de 2018.

3.3.3 Variáveis do estudo e definições

Dados sociodemográficos (sexo, idade, raça/cor da pele autodeclarada, estado civil, escolaridade formal, situação de trabalho, plano de saúde privado, classe econômica), comportamentais/habito de vida (tabagismo, uso de álcool atual e uso de drogas ilícitas na vida) e clínicos (sinais e sintomas de ansiedade ou depressão, adesão à terapia antirretroviral) foram obtidos por meio de uma entrevista basal face-a-face.

Outros dados clínicos (classificação clínica do estágio da doença no início do tratamento, possível fonte de infecção pelo HIV, relato de comorbidades, uso de outros medicamentos não antirretrovirais e registro de RAM neuropsiquiátricas) foram obtidos por meio de coleta em prontuário clínico. Dados do esquema antirretroviral e trocas foram obtidos do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Dados laboratoriais (carga viral e contagem de linfócitos TCD4) foram obtidos do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) ou obtidos dos prontuários clínicos quando não disponíveis no SISCEL.

As RAM descritas no prontuário clínico foram classificadas utilizando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) versão 24.0. MedDRA® é a terminologia médica internacional desenvolvida sob os auspícios do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) (MSSO MEDDRA, 2021). Foram utilizados os níveis termo preferido (*Preferred Term*, PT), grupo de termos do nível alto (*High Level Group Term*, HLGT) e classe de sistemas de órgãos (*System Organ Class*, SOC) do MedDRA.

A variável dependente foi o registro de RAM neuropsiquiátricas no prontuário clinico, no período de 12 meses após a primeira dispensação de antirretrovirais registrada no SICLOM. Definiu-se como RAM neuropsiquiátrica a ocorrência de reações classificadas nos grupos SOC Doenças do sistema nervoso ou Perturbações do foro psiquiátrico do MedDRA.

A variável classe econômica foi mensurada utilizando critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que avaliam o poder de compra dos indivíduos de acordo com a posse de itens de conforto e a escolaridade do chefe de família (ABEP, 2008). A classe econômica dos indivíduos foi categorizada em alta, intermediária ou baixa. A variável adesão à terapia antirretroviral foi avaliada por meio da *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) adaptada e validada para o português brasileiro. A pontuação da escala MMAS-8 varia de zero a oito, e quanto maior o valor maior a adesão (OLIVEIRA-FILHO *et al*., 2014). Os indivíduos com oito pontos foram classificados como aderentes ao tratamento.

A classificação clínica do estágio da doença no início do tratamento foi mensurada utilizando os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adaptados (CDC, 1992). A variável sinais ou sintomas de ansiedade e depressão foi mensurada utilizando a Escala Hospitalar de Ansiedade ou Depressão (HADS), que possui 14 itens, sete relacionados à ansiedade e sete relacionados à depressão (ZIGMOND; SNAITH, 1983; BOTEGA *et al*., 1995). Indivíduos com pontuação igual ou superior a oito em algum dos agravos foram classificados com sintomas de ansiedade ou depressão. A HADS é utilizada na triagem de sinais e sintomas de ansiedade e depressão e não deve ser utilizada para fins de diagnóstico de transtornos psiquiátricos.

3.3.4 Análise dos dados

As características da população foram apresentadas por meio da distribuição de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas, enquanto que para variáveis numéricas contínuas foram apresentadas médias e desvio padrão (DP). As RAM foram apresentadas utilizado o nível *High Level Group Term* (HLGT) do MedDRA, que compreende a um agrupamento de termos, utilizando distribuição de frequências. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

Os fatores associados à ocorrência de RAM neuropsiquiátricas foram avaliados por meio de um modelo de regressão logística multivariado, com apresentação da *odds ratio* (OR), intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p. Todas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,20 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado e retiradas uma a uma até obtenção do modelo final, mantidas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,05. A variável adesão à terapia antirretroviral foi mantida no modelo final, mesmo com valor $p<0,05$, devido à relevância clínica para o estudo. O ajuste do modelo foi avaliado por meio do Teste de Hosmer-Lemeshow e a área abaixo da curva ROC. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 (IBM CORP. 2013, NY, United States).

4. ARTIGO DE RESULTADOS 1

Perfil de segurança do dolutegravir no Brasil segundo o Projeto de Farmacovigilância Ativa

Artigo publicado no periódico *Aids Care* (APÊNDICE B)

Um estudo quantitativo descritivo baseado no Projeto Brasileiro de Farmacovigilância Ativa do Dolutegravir (DTG) foi realizado para descrever as reações adversas (RAM) ao DTG relatadas e avaliar a não completude dos dados da farmacovigilância ativa do DTG no Brasil. As RAM e os dados clínicos e individuais foram obtidos a partir de informações do Questionário de Farmacovigilância de abril de 2017 a agosto de 2019. As RAMs relatadas foram classificadas usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA). No período avaliado, 249.066 indivíduos em uso de DTG participaram da farmacovigilância ativa de DTG, sendo que 3.472 (1,39%) relataram RAM pelo menos uma vez. Foram notificadas 6.312 RAMs, sendo 57,56% persistentes e 81,46% sem gravidade, segundo o relato dos indivíduos. A maioria das RAMs notificadas foram gastrointestinais, neurológicas e psiquiátricas. RAMs relacionadas a defeitos do tubo neural e RAMs neuropsiquiátricas graves foram relatadas. O preenchimento de mais da metade dos campos do Questionário de Farmacovigilância foi excelente. A frequência de RAM foi baixa em relação ao número de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em uso de DTG no Brasil, o que sugere boa tolerabilidade e segurança do DTG. A base de dados de farmacovigilância ativa do DTG no Brasil apresentou boa completude de dados.

Palavras-chave: dolutegravir; farmacovigilância; sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; terapia antirretroviral

Introdução

O dolutegravir (DTG) é o medicamento antirretroviral (ARV) preferencial para compor esquemas de primeira e segunda linha de tratamento em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (WHO, 2019). No Brasil, o DTG é indicado como parte da terapia antirretroviral (TARV) (Brazilian Ministry of Health, 2018).

O DTG é um inibidor de transferência de fita de integrase, que apresentou elevada potência, alta barreira genética para o desenvolvimento de resistência ao medicamento e baixa toxicidade em ensaios clínicos (Patel *et al.*, 2014; Molina *et al.*, 2015; Walmsley *et al.*, 2015). Apesar desse perfil favorável, a ocorrência de possíveis eventos adversos graves, como má formação do tubo neural (Zash *et al.*, 2019), relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) neuropsiquiátricas (De Boer *et al.*, 2016; Yombi, 2018; Cuzin *et al.*, 2019) e relatos de significativo ganho de peso (Menard *et al.*, 2017; Hill, Waters & Pozniak, 2019; Bourgi *et al.*, 2020) evidenciaram a importância da farmacovigilância e da monitorização do uso do DTG na prática clínica.

A subnotificação de RAM pode limitar o conhecimento do perfil de segurança de um medicamento. A implementação de estratégias informatizadas de notificação de suspeitas de RAM pode promover com sucesso a adesão à notificação espontânea por parte dos profissionais de saúde (Khalili *et al*., 2020). Bancos de dados para a coleta de notificações de suspeitas de RAM, como a VigiBase da Organização Mundial de Saúde (OMS), têm contribuído significativamente para a farmacovigilância no mundo (Uppsala Monitoring Centre, 2020a). No Brasil, os ARV são distribuídos as PVHIV pelo governo brasileiro. Em abril de 2017, o Ministério da Saúde do Brasil implementou a farmacovigilância ativa do DTG para avaliar a segurança e monitorar continuamente o uso desse medicamento no Brasil (Batista *et al.*, 2019).

Os bancos de dados em farmacovigilância podem ser utilizados para fornecer evidências para a identificação de problemas de segurança na prática clínica (Uppsala Monitoring Centre, 2020a). O banco de dados da farmacovigilância ativa do DTG no Brasil tem possibilitado o monitoramento do uso do medicamento, disponibilizando, além de informações relacionadas à suspeita de RAM, o registro de ocorrência de doenças oportunistas prévias e em atividade após iniciar DTG (Batista *et al.*, 2019). Entretanto, para que suas informações sejam utilizadas com efetividade na tomada de decisões sobre o uso racional do medicamento, é preciso que os dados sejam coletados com completude, de forma a garantir a qualidade da evidência disponibilizada no banco de dados (Uppsala Monitoring Centre, 2020a).

O objetivo com esse estudo foi descrever as RAM ao DTG notificadas e avaliar a não completude dos dados do Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG no Brasil.

Materiais e métodos

Desenho do estudo e fonte de dados

Estudo descritivo com abordagem quantitativa do Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG 50mg no Brasil. O Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG foi implementado no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), um sistema administrativo nacional utilizado para gerenciar o tratamento ARV e registrar todas as dispensações. O Ministério da Saúde do Brasil aprovou a cessão dos dados da farmacovigilância ativa do DTG no Brasil. Todos os dados dos pacientes foram anonimizados e desidentificados para análise.

População e dados de farmacovigilância

Foram incluídos neste estudo indivíduos em uso do DTG em todo território brasileiro, com idade acima de 12 anos (de acordo com o registro do DTG aprovado na Agência Regulatória de Saúde do Brasil) (GlaxoSmithKline Brasil, 2019), que responderam ao Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg entre o período de abril de 2017 a agosto de 2019. Foram considerados como recusa os indivíduos que se negaram a responder ao questionário de farmacovigilância em todas as retiradas do medicamento.

Os pacientes em uso de DTG foram identificados por meio do SICLOM. Os dados foram coletados por meio de entrevistas com os pacientes por meio de questionário informatizado na segunda dispensação do DTG e reportados por meio do SICLOM. O questionário foi aplicado aos pacientes a cada nova dispensação de DTG. Questionários impressos poderiam ser entregues aos pacientes para serem preenchidos em casa e trazidos quando retornassem ao serviço de saúde para uma nova dispensação. Farmacêuticos ou outros profissionais que dispensaram ARV e médicos que prescreveram foram os principais notificadores (Batista *et al*., 2019).

O Questionário de Farmacovigilância contém os seguintes campos: (1) informações do paciente; (2) informações das RAM; (3) dados clínicos; e (4) profissional de saúde que preencheu o questionário (Informação suplementar 1). Os indivíduos foram questionados sobre possíveis RAM após iniciar o uso de DTG.

Definições e instrumentos

As RAM foram avaliadas segundo a definição da OMS (WHO, 2002). A persistência e a gravidade das RAM foram classificadas de acordo com as definições do Questionário de

Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir. As RAM relatadas foram classificadas segundo os níveis Termo Preferido (*Preferred Term*, PT) e Classe de Sistemas de Órgãos (*System Organ Class*, SOC) primário do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) versão 23.0, uma terminologia médica internacional de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano (MedDRA, 2020). Os outros medicamentos em uso pelos indivíduos foram classificados utilizando o primeiro e segundo níveis da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2020).

A incompletude dos dados pode ser definida como a proporção de informação ignorada ou preenchida como ignorado ou com termos que indicassem ausência de dados (Hogan & Wagner, 1997; Gould, 1999). Para análise da incompletude dos dados, foi verificado se a resposta do campo estava de acordo com os objetivos da informação solicitada, e se possuía valores considerados como aceitáveis. Todos os campos do questionário relacionados à ocorrência de RAM foram avaliados em relação à incompletude, utilizando o escore adaptado de Romero e Cunha (2006), com os graus de avaliação "excelente", para preenchimento incompleto inferior a 5%, "bom" (5% a menos de 10%); "regular" (10% a menos de 20%); "ruim" (20% a menos de 50%); e "péssimo" (50% ou mais).

A informação relativa ao tipo de preenchimento dos campos do questionário, se facultativo ou obrigatório, foi obtida por meio de uma simulação de notificação de RAM realizada por um farmacêutico de uma das unidades dispensadoras de medicamentos ARV.

Análise dos dados

Análises descritivas foram realizadas. A idade foi calculada subtraindo-se a data de preenchimento do questionário pela data de nascimento e, caso o indivíduo tivesse mais de um registro no sistema, era utilizada a última data de preenchimento. O banco de dados foi analisado para identificação de notificações duplicadas, considerando a "data de preenchimento" e a "descrição da RAM classificada segundo o nível PT MedDRA".

Para mensurar a magnitude de incompletude, foi calculada a frequência relativa de dados incompletos para todos os campos do questionário de farmacovigilância. Nessa etapa, foram analisados apenas os dados dos indivíduos que responderam "sim" e "sim, irei digitar depois" para a ocorrência de RAM após o início do uso do DTG. Nos casos de duplicidade de registros de uma mesma RAM segundo o nível PT MedDRA para uma mesma data de preenchimento, o campo foi considerado completo caso houvesse pelo

menos uma resposta válida em alguma das entradas. As análises foram realizadas no software R, versão 3.6.3, utilizando-se os pacotes “tidyr”, “readr”, “stringr”, “dplyr”, “lubridate”.

Este estudo integra o Projeto ECOART, que obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número 31192914.3.0000.5149).

Resultados

Reações adversas ao DTG

Foram identificados no banco de dados 249.181 indivíduos que receberam DTG durante o período avaliado, sendo que 249.066 (99,96%) aceitaram participar pelo menos uma vez do Projeto de Farmacovigilância Ativa do DTG e 111 (0,04%) recusaram a participação. A idade dos indivíduos incluídos no estudo variou de 12,05 a 107,71 anos, com mediana de 39,42 anos (IIQ 30,07-50,42).

Dentre os participantes, 3.472 (1,39%) indivíduos relataram ocorrência de RAM pelo menos uma vez. A idade dos indivíduos que relataram suspeita de RAM variou de 13,54 a 86,99 anos, com mediana de 36,82 anos (IIQ 27,33-48,21). Foram relatadas um total de 6.312 RAM classificadas segundo PT MedDRA e, dessas, 3.633 (57,56%) foram consideradas persistentes segundo relato dos indivíduos. O número médio de relatos de RAM por indivíduo foi de 1,82 (DP=1,41), sendo o mínimo um e o máximo 26.

As cinco principais RAM relatadas foram náusea (13,23%), cefaleia (9,39%), diarreia (9,03%), tontura (6,21%) e insônia (5,56%). Outras RAM com importância clínica foram depressão (0,87%), pesadelos (0,79%), ganho de peso anormal (0,59%), depressão suicida (0,08%), ideação de automutilação (0,02%) e tentativa de suicídio (0,02%). Foram relatadas duas RAM de defeito no tubo neural: um caso de anencefalia (0,02%) e um caso de espinha bífida (0,02%). As maiores frequências relativas segundo SOC MedDRA primário foram distúrbios gastrointestinais (33,60%), distúrbios do sistema nervoso (19,01%) e distúrbios psiquiátricos (15,83%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Reações adversas a medicamentos relatadas no Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg no período de abril 2017 a agosto de 2019, classificadas segundo PT e SOC MedDRA.

Classe de sistema de órgãos (SOC)	n (%)	Termo preferido (PT)
Distúrbios gastrointestinais	2121 (33,60)	Náusea (835), diarreia (570), vômito (159), dor abdominal (149), flatulência (76), dispepsia (57), constipação (37), dor abdominal superior (37), boca seca (27), desconforto abdominal (18), dor gastrointestinal (16), distensão abdominal (15), gastrite (15), dor abdominal inferior (14), doença do refluxo gastroesofágico (12), ânsia de vômito (11), úlcera aftosa (8), diarreia hemorrágica (6), dor esofágica (5), distúrbio de motilidade gastrointestinal (4), esvaziamento gástrico comprometido (4), dilatação gástrica (3), estomatite (3), hipercloridria (3), vômito em jato (3), distúrbio gastrointestinal (2), hematêmese (2), prurido labial (2), sangramento gengival (2), alteração da cor da língua (1), alteração do hábito de evacuação (1), anestesia oral (1), colite (1), disfagia (1), distúrbio da língua (1), distúrbio gástrico (1), erosão labial (1), eructação (1), esteatorreia (1), fezes descoradas (1), fissura anal (1), gastrite erosiva (1), hálito com odor (1), hematoquezia (1), hemorragia retal (1), hemorroidas (1), hipermotilidade gastrointestinal (1), hipersecreção salivar (1), hipoestesia oral (1), lábio seco (1), obstrução do intestino delgado (1), pancreatite aguda (1), parestesia oral (1), rigidez abdominal (1), ulceração na boca (1)
Distúrbios do sistema nervoso	1200 (19,01)	Cefaleia (593), tontura (392), hipersonia (35), comprometimento da memória (25), enxaqueca (21),hipoestesia (20), tremor (20), parestesia (14), amnésia (11), disgeusia (9), síncope (8), convulsão (6), sono de má qualidade (6), enxaqueca (5), perturbação da atenção (5), início súbito de sono (4), distúrbio cognitivo (3), distúrbio do paladar (3), distúrbio do equilíbrio (2), estados enxaquecosos (2), nível de consciência deprimido (2), ageusia (1), cefaleia sinusal (1), defeito de campo visual (1), demência (1), desconforto na cabeça (1), epilepsia de pequeno mal (1), estupor (1), hiperatividade psicomotora (1), hipotonia (1), letargia (1), neuropatia periférica (1), neurotoxicidade (1), perturbação sensorial (1), transtorno do ritmo de sono-vigília irregular (1)
Distúrbios psiquiátricos	999 (15,83)	Insônia (351), sonolência (227), insônia inicial (60), depressão (55), pesadelo (50), ansiedade (34), sonhos anormais (33), irritabilidade (25), humor alterado (18), distúrbio do sono (13), inquieto (12), agitação (11), alucinação (7), alucinação visual (7), libido diminuída (7), ataque de pânico (6), comportamento anormal (6), depressão suicida (5), desorientação (5), humor deprimido (5), nervosismo (5), transtorno de estresse agudo (5), agressão (4), depressão agitada (4), transtorno mental (4), alucinação auditiva (3), apatia (3), estado de confusão (3), comportamento social evitativo (2), delírio (2), evento relacionado ao sono anormal (2), labilidade do afeto (2), perda da libido (2), transtorno de déficit de atenção-hiperatividade (2), transtorno de sintoma somático cardiovascular (2), transtorno psicótico (2), afeto plano (1), delirium tremens (1), enurese (1), fobia (1), ideação de automutilação (1), medo (1), preguiça (1), raiva (1), sofrimento emocional (1), tentativa de suicídio (1), transtorno afetivo (1), transtorno bipolar (1), transtorno de adaptação com humor depressivo (1), transtorno de ansiedade (1), transtorno emocional (1)

Tabela 1 - Reações adversas a medicamentos relatadas no Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg no período de abril 2017 a agosto de 2019, classificadas segundo PT e SOC MedDRA. (Continuação)

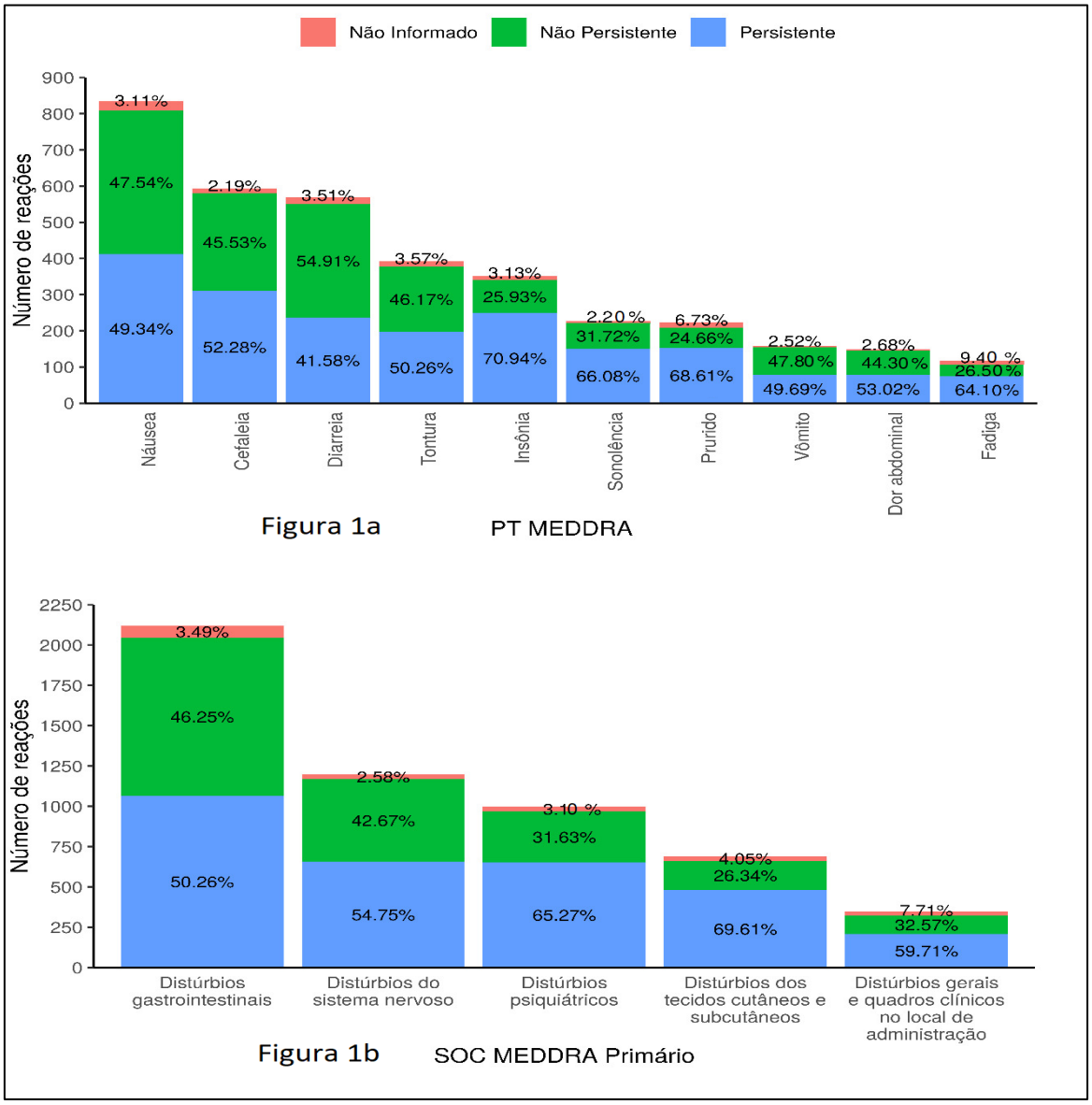
Classe de sistema de órgãos (SOC)	n (%)	Termo preferido (PT)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	691 (10,95)	Prurido (223), alopecia (103), erupção macular da pele (68), erupção cutânea (58), dermatite alérgica (46), urticária (29), dermatite (18), esfoliação cutânea (16), acne (13), hiperidrose (13), suores noturnos (12), bolha (11), eritema (10), erupção cutânea pruriginosa (9), pele seca (8), dermatite acneiforme (5), petéquias (5), calor cutâneo (4), dermatite bolhosa (4), massa cutânea (4), seborreia (4), irritação cutânea (3), pustulose exantemática generalizada aguda (3), angioedema (2), erupção maculopapular (2), lipodistrofia adquirida (2), xerodermia (2), alteração da cor da pele (1), alteração da cor do suor (1), dermatite esfoliativa (1), dermatite seborreica (1), distúrbio das glândulas sudoríparas (1), distúrbio piloso (1), eczema disidrótico (1), erosão cutânea (1), erupção cutânea folicular (1), flacidez da pele (1), psoríase (1), reação de fotossensibilidade (1), síndrome do homem vermelho (1), urticária mecânica (1)
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	350 (5,54)	Fadiga (117), mal-estar (52), astenia (48), pirexia (42), dor (22), edema (13), dor torácica (12), calafrios (8), sensação de calor (8), edema periférico (6), sede (4), edema facial (3), edema localizado (3), desconforto (2), desconforto torácico (2), inchaço no local de injeção (2), sensação de frio (2), choro (1), inflamação (1), ressaca (1), sensação de alteração da temperatura corporal (1)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	180 (2,85)	Apetite diminuído (60), apetite aumentado (40), ganho de peso anormal (37), perda de peso anormal (25), hiperglicemia (5), intolerância ao álcool (2), cetoacidose (1), desidratação (1), diabetes mellitus (1), dislipidemia (1), hipercloremia (1), hiperfagia (1), hipernatremia (1), hipertrigliceridemia (1), intolerância à gordura (1), redistribuição de gordura (1), retenção de líquido (1)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	168 (2,66)	Mialgia (46), artralgia (33), fraqueza muscular (20), dor em extremidade (17), dor nas costas (15), dor musculoesquelética (8), espasmos musculares (7), dor óssea (4), artrite (2), desconforto muscular (2), desconforto musculoesquelético (2), dor no pescoço (2), artropatia (1), desconforto em membro (1), dor na virilha (1), dor torácica musculoesquelética (1), fadiga muscular (1), fibromialgia (1), osteoporose (1), polimiosite (1), rabdomiólise (1), rigidez articular (1)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	75 (1,19)	Dispneia (23), tosse (21), dor orofaríngea (7), garganta seca (4), epistaxe (3), congestão nasal (2), inchaço faríngeo (2), insuficiência respiratória (2), soluços (2), afonia (1), catarro (1), desconforto nasal (1), disfonia (1), edema laríngeo (1), espirros (1), rinite alérgica (1), secura nasal (1), asfixia (1)
Distúrbios do sistema imunitário	60 (0,95)	Hipersensibilidade (46), hipersensibilidade medicamentosa (10), alergia a animais (1), alergias múltiplas (1), imunodeficiência (1), síndrome inflamatória de reconstituição imune (1)
Distúrbios oculares	40 (0,63)	Comprometimento visual (15), visão turva (7), hiperemia ocular (3), aumento do lacrimejamento (2), cegueira (2), dor ocular (2), alteração da visão de profundidade (1), astenopia (1), diplopia (1), distúrbio de acomodação (1), distúrbio vascular conjuntival (1), inflamação do olho (1), midríase (1), olho seco (1), xeroftalmia (1)

Tabela 1 - Reações adversas a medicamentos relatadas no Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg no período de abril 2017 a agosto de 2019, classificadas segundo PT e SOC MedDRA. (Continuação)

Classe de sistema de órgãos (SOC)	n (%)	Termo preferido (PT)
Investigações	38 (0,60)	Creatinofosfoquinase no sangue aumentada (7), creatinina no sangue aumentada (5), alanina aminotransferase aumentada (3), colesterol no sangue aumentado (3), débito urinário aumentado (3), análise de urina anormal (2), aspartato aminotransferase aumentada (2), creatinina na urina aumentada (2), pressão arterial diminuída (2), transaminase glutâmico-oxalacética aumentada (2), triglicerídeos no sangue aumentados (2), achado em palpação anormal (1), contagem de plaquetas diminuída (1), depuração de creatinina renal diminuída (1), PH gástrico aumentado (1), presença de sangue na urina (1)
Distúrbios vasculares	34 (0,54)	Hipertensão (26), hipotensão (3), rubor (3), hematoma (1), veia varicosa (1)
Distúrbios cardíacos	33 (0,52)	Taquicardia (17), palpitações (6), arritmia (3), disfunção cardíaca (3), insuficiência cardiovascular (2), angina de peito (1), infarto do miocárdio (1)
Distúrbios renais e urinários	32 (0,51)	Comprometimento renal (8), poliúria (5), insuficiência renal (3), cólica renal (2), disúria (2), dor renal (2), lesão renal aguda (2), cromatúria (1), distúrbio do trato urinário (1), doença renal crônica (1), glomerulonefrite (1), nefropatia tóxica (1), retenção urinária (1), síndrome nefrótica (1), urgência de micção (1)
Infecções e infestações	31 (0,49)	Foliculite (3), labirintite (3), furúnculo (2), herpes genital (2), herpes oral (2), herpes-zóster (2), infecção (2), infecção bacteriana (2), parotidite (2), abscesso pancreático (1), abscesso subcutâneo (1), candidíase esofágica (1), conjuntivite (1), herpes simples (1), infecção do trato urinário (1), infecção fúngica (1), influenza (1), pneumonia (1), rinite (1), sinusite (1)
Distúrbios hepatobiliares	24 (0,38)	Função hepática anormal (7), hepatite aguda (4), icterícia (4), hepatotoxicidade (3), distúrbio hepático (1), esteatose hepática (1), hepatite (1), hepatite tóxica (1), hepatomegalia (1), sensação dolorosa do fígado (1)
Distúrbios do ouvido e do labirinto	22 (0,35)	Vertigem (11), enjoo de movimento (3), tinido (3), dor de ouvido (2), desconforto no ouvido (1), hipoacusia (1), surdez (1)
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	20 (0,32)	Disfunção erétil (10), distúrbio menstrual (4), desconforto vulvovaginal (1), dismenorreia (1), edema da mama (1), edema escrotal (1), menorragia (1), secreção vaginal (1)
Distúrbios congênitos, de família e genéticos	12 (0,19)	Naevus flammeus (9), anencefalia (1), espinha bífida (1), transtorno de Tourette (1)
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	8 (0,13)	Erro de medicação de interação entre medicamentos indicada no documento de referência (4), corpo estranho na garganta (1), golpe de calor (1), intoxicação (1), lesão dentária (1)
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	7 (0,11)	Distúrbio plaquetário (2), anemia (1), distúrbio linfático (1), leucopenia (1), neutropenia (1), trombocitopenia (1)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui cistos e pólipos)	1 (0,02)	Linfoma cutâneo de células T (1)
Não informado	166 (2,63)	Não informado (166)

Ao avaliar a persistência das dez principais RAM classificadas segundo PT MedDRA, as maiores proporções foram para insônia (70,94%), prurido (68,61%) e sonolência (66,08%) (Figura 1a). Ao avaliar a persistência das cinco principais RAM classificadas segundo SOC MedDRA primário, as maiores proporções foram para distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (69,61%) e distúrbios psiquiátricos (65,27%) (Figura 1b).

Figura 1 - (a) Persistência das dez principais RAM relatadas classificadas segundo PT MedDRA; (b) Persistência das cinco principais RAM relatadas classificadas segundo SOC MedDRA primário.

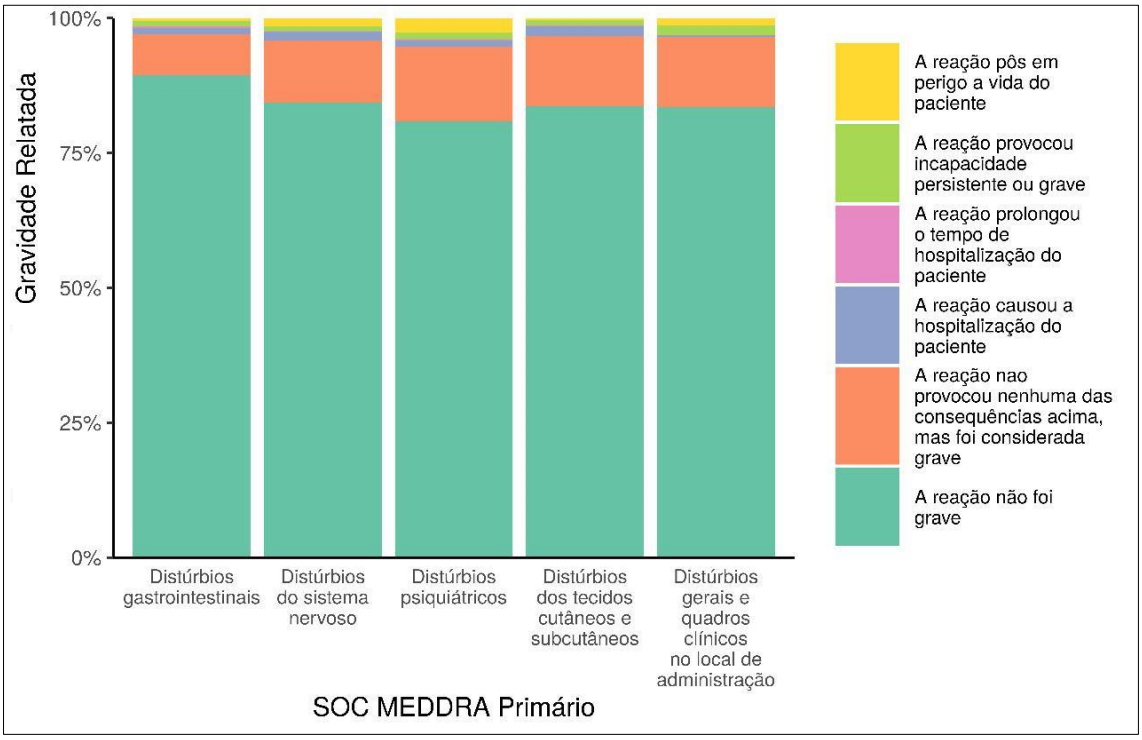


Abreviações: PT: Termo preferido; SOC: Classe de Sistemas de Órgãos.

Em relação à classificação da gravidade das 6.312 RAM, 5.142 (81,46%) não eram graves, 702 (11,12%) não causaram hospitalização, incapacidade ou colocaram a vida dos indivíduos em risco, mas foram consideradas graves, 109 (1,73%) levaram à hospitalização, 83 (1,31%) colocaram as vidas dos indivíduos em risco 75 (1,19%) causaram incapacidade grave ou persistente, 16 (0,25%) prolongaram a hospitalização; e 177 (2,80%) não tinham informação sobre a gravidade. Durante o período do estudo, não houve RAM a DTG cuja gravidade foi relacionada a óbito.

A SOC distúrbios psiquiátricos foi a que apresentou maior proporção de RAM que pôs em perigo a vida do indivíduo. Nessa SOC, também estava a maior proporção de RAM que, embora não causaram hospitalização, incapacidade ou colocaram as vidas em risco, foram consideradas graves. A maior proporção de RAM com incapacidade persistente ou grave foi identificada na SOC distúrbios gerais (Figura 2).

Figura 2 – Proporção de gravidade das reações adversas a medicamentos relatadas segundo o total de reações para as cinco principais SOC MedDRA primários



Abreviações: SOC: Classe de Sistemas de Órgãos.

Dentre os indivíduos que relataram RAM, 65 (1,87%) relataram ter doenças oportunistas prévias, 94 (2,71%) relataram ter doenças oportunistas ativas após início do uso do

medicamento e 1.095 (31,54%) relataram usar outros medicamentos diferentes dos antirretrovirais durante o tratamento com DTG (Informação suplementar 2).

Em relação ao notificador que preencheu o questionário, 2.907 (46,05%) notificações de RAM foram preenchidas pelo farmacêutico ou outro profissional no momento da dispensação, 81 (1,28%) pelo médico durante a consulta, 34 (0,54) pela equipe de enfermagem do serviço, 13 (0,21) pelo próprio paciente e 3.277 (51,92%) não foi informado.

Completude dos dados

Um total de 7.036 notificações correspondiam a respostas afirmativas para ocorrência de RAM e foram atribuídas a 3.472 indivíduos distintos. Das 7.036 observações, 167 correspondiam a "sim, irei digitar depois", e nesse caso as respostas para as perguntas seguintes foram ignoradas embora o indivíduo tenha relatado suspeita de RAM; 692 RAM duplicadas foram identificadas.

Desta forma, restaram 6.344 notificações com relato de RAM, que ao serem classificadas segundo o PT MedDRA correspondiam a 6.312 RAM. A diferença de 32 observações corresponde aos casos em que foi o mesmo termo PT MedDRA foi relatado na mesma data de preenchimento com nome distinto.

Mais da metade dos campos apresentou percentual de dados incompletos que variou de 0,00% a 2,87%, e foram classificados como excelente preenchimento. Os campos "data de início da RAM" e "data de fim da RAM" como também os campos relacionados a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI), "outros medicamentos utilizados durante o uso do DTG" e "responsável pelo preenchimento" apresentaram percentual de dados incompletos que variaram de 51,92% a 100,00%, e foram classificados como péssimo preenchimento (Tabela 2).

Tabela 2 – Completude dos campos do Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50 mg, segundo as observações que relataram RAM (n=6.312).

Campo do questionário	Tipo de preenchimento	Observações completas (n)	Observações não completas (n)	Observações não completas (%)	Classificação
Nome completo	Obrigatório	6.312	0	0,00	Excelente
Data de nascimento	Obrigatório	6.312	0	0,00	Excelente
Nome da mãe	Obrigatório	6.312	0	0,00	Excelente
Ocorrência de RAM	Obrigatório	6.312	0	0,00	Excelente
Descrição das RAM	Obrigatório	6.146	166	2,63	Excelente
Data de início da RAM	Facultativo	1.427	4.885	77,39	Péssimo
Data de fim da RAM	Facultativo	604	5.708	90,43	Péssimo
Status da RAM, se persistente	Obrigatório	5.952	360	5,70	Bom
Gravidade da RAM	Obrigatório	6.135	177	2,80	Excelente
Dados clínicos/Doenças prévias ao uso do DTG	Obrigatório	6.131	181	2,87	Excelente
Descrição de Outros em dados clínicos*	Obrigatório	494	3	0,60	Excelente
Ocorrência de SIRI	Facultativo	1	6.311	99,98	Péssimo
Manifestação Clínica de SIRI	Facultativo	34	6.278	99,46	Péssimo
Data de início da SIRI	Facultativo	0	6.312	100,00	Péssimo
Data de fim da SIRI	Facultativo	0	6.312	100,00	Péssimo
Status de SIRI, se persistente	Facultativo	29	6.283	99,54	Péssimo
Status de doença oportunista prévia exacerbada pelo DTG	Obrigatório	6.312	0	0,00	Excelente
Status de doença oportunista em atividade	Obrigatório	6.312	0	0,00	Excelente
Momento doença (se prévia ou em atividade)**	Obrigatório	255	4	1,54	Excelente

Tabela 2 – Completude dos campos do Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50 mg, segundo as observações que relataram RAM (n=6.312). (Continuação)

Campo do questionário	Tipo de preenchimento	Observações completas (n)	Observações não completas (n)	Observações não completas (%)	Classificação
Descrição da doença oportunista**	Obrigatório	255	4	1,54	Excelente
Descrição do campo outros em doença oportunista prévia e em atividade***	Obrigatório	141	0	0,00	Excelente
Outros medicamentos utilizados durante o uso do DTG	Obrigatório	2.282	4.030	63,85	Péssimo
Responsável pelo preenchimento	Facultativo	3.035	3.277	51,92	Péssimo
Data de preenchimento	Obrigatório	6.312	0	0,00	Excelente

*Denominador consiste em 497 observações, que correspondem às respostas outros no campo Dados clínicos/Doenças prévias ao uso do DTG; **Denominador consiste em 259 observações, que correspondem às respostas sim nos campos *Status* de doença oportunista em atividade ou Status de doença oportunista prévia exacerbada pelo DTG; ***Denominador consiste em 141 observações, que correspondem às respostas outros no campo Doença oportunista prévia e em atividade.

Discussão

Observou-se neste estudo que houve um baixo percentual de indivíduos em uso de DTG que relataram RAM, sendo a maioria das RAM gastrointestinais, neurológicas e psiquiátricas. Foram notificadas RAM relacionadas a má formação do tubo neural e RAM neuropsiquiátricas graves. Em geral, o preenchimento do questionário foi classificado como excelente.

Ao comparar os dados de RAM ao DTG obtidos pela VigiBase no mesmo período, observamos maior número de relato de RAM em nosso estudo (3.188 versus 6.312) (Uppsala Monitoring Centre, 2020b). Essa diferença pode estar relacionada ao método utilizado para coleta das RAM, uma vez que o banco de dados utilizado neste estudo foi construído por meio de farmacovigilância ativa, enquanto a VigiBase usa uma farmacovigilância passiva. Em um estudo de revisão, foi demostrado que o uso de registros computadorizados e a farmacovigilância ativa podem aumentar significativamente o relato de RAM (Khalili *et al.*, 2020).

Os relatos de defeitos no tubo neural demonstram a importância da continuidade do monitoramento do uso do DTG em mulheres grávidas. Uma das melhores estratégias para coletar informações sobre eventos raros é um sistema de farmacovigilância estruturado para prover informações de qualidade e a análise do risco-benefício da exposição ao medicamento (Mofenson *et al.*, 2019). Entretanto, deve-se considerar que a ocorrência de defeitos no tubo neural pode estar associada a vários fatores, sendo muito difícil atribuir a ocorrência dessas RAM a exposição a um antirretroviral específico (Van De Ven *et al.*, 2020).

O perfil de segurança do DTG identificado neste estudo foi similar ao que foi descrito em ensaios clínicos e estudos observacionais (Molina *et al.*, 2015; Walmsley *et al.*, 2015; De Boer *et al.* 2016; Hoffmann *et al*. 2017). A maior persistência dos distúrbios psiquiátricos, distúrbios gastrointestinais e distúrbios do sistema nervoso pode estar relacionado a maior prejuízo que essas reações causam na capacidade de realizar tarefas diárias, o que afeta negativamente a qualidade de vida do indivíduo em tratamento (Dacosta Dibonaventura *et al.*, 2012; Mendes *et al.*, 2018).

As RAM psiquiátricas destacaram-se por apresentar maior gravidade e causar perigo à vida do indivíduo. As RAM neuropsiquiátricas têm sido frequentes em indivíduos em uso de inibidores da integrase, principalmente o DTG (Yombi, 2018; Hoffmann & Llibre, 2019). O relato de RAM psiquiátricas graves, como depressão, depressão suicida, ideação de automutilação e tentativa de suicídio chama atenção para a necessidade de monitorar a sinais de alteração na saúde mental dos indivíduos durante o tratamento.

O aumento de doenças oportunistas ativas durante o uso do DTG deve ser avaliado com cautela, pois a presença delas pode desencadear sintomas, como diarreia, doenças de pele, sintomas respiratórios e neurológicos (Solomon *et al.*, 2018; Weldegebreal *et al.*, 2018), que podem ser interpretados pelos indivíduos em uso do DTG como RAM e, por isso, resultar em um número superestimado de RAM.

A completude dos dados é um dos parâmetros essenciais usados para avaliar a qualidade das informações fornecidas pelo banco de dados de farmacovigilância (Fernandez-Fernandez *et al.*, 2020). A maioria dos campos do questionário foi classificada como excelente devido ao baixo percentual de dados incompletos. Isso reflete a forma como o

formulário foi implementado, assim como muitos campos eram de preenchimento obrigatório.

Por outro lado, alguns campos apresentaram preenchimento incompleto devido à opção de resposta “sim, irei digitar depois” para a o campo suspeita de RAM no período inicial do projeto de farmacovigilância, que resultava em dados ignorados para descrição da RAM. Porém, essa falha foi corrigida ao longo do tempo. Os campos correspondentes à data de início e fim da RAM foram classificados quanto à incompletude como péssimos, o que pode estar relacionado a um viés de memória por parte dos indivíduos em uso de DTG. As dispensações de ARV costumam ser realizadas para períodos entre 30 dias e 90 dias e, como as PVHIV respondiam ao questionário principalmente durante a dispensação dos ARV, elas poderiam não se recordar das datas em que a RAM ocorreu e cessou, o que compromete a informação da duração da RAM relatada. Em geral, a maior incompletude ocorreu nos campos de preenchimento facultativo, o que não compromete os resultados do estudo.

Todos os campos relacionados a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI) foram classificados como incompletude péssima. Isto pode ter ocorrido devido ao pouco conhecimento da população e profissionais de saúde sobre a SIRI, dificultando a identificação de sinais e sintomas dessa condição clínica. A SIRI é caracterizada por uma rápida recuperação da resposta imunológica após o início de TARV em indivíduos com HIV com alta carga antigênica de uma infecção oportunista ativa ou tratada e com baixa contagem de linfócitos TCD4, e que tem sido associada ao uso de ARV potentes. Essa condição apresenta patogênese e manifestações clínicas heterogêneas, o que dificulta seu diagnóstico e tratamento (Chang *et al.*, 2014; Manzardo *et al.*, 2015). Assim, os responsáveis pelo preenchimento do questionário deveriam receber um treinamento específico sobre SIRI, principais características e formas para identificação, o que contribuiria para melhorar o preenchimento dos campos relacionados a SIRI e a qualidade da informação obtida.

A incompletude dos dados é um grave problema, pois limita a detecção de potenciais problemas de segurança e impede a identificação de duplicidades de registro (Fernandez-Fernandez *et al.*, 2020). As intervenções e estratégias para melhora do relato de RAM entre profissionais de saúde mapeadas em uma *scoping review* identificou que o uso de múltiplas intervenções em farmacovigilância melhora o relato de RAM. Intervenções

educacionais individuais ou coletivas, como distribuição de materiais educacionais e sessões educacionais por meio de reuniões e palestras, também contribuíram para melhorar o relato de RAM (Khalili *et al.*, 2020).

Pensando em adequações futuras do questionário, recomendamos a inclusão de campos para informar o sexo dos indivíduos e avaliar se a RAM causou a descontinuidade temporária ou permanente do uso de DTG. Também recomendamos delineamento do questionário com estrutura equivalente ao VigiMed, novo sistema de notificação de eventos adversos a medicamentos e vacinas da ANVISA, para permitir a transferência de dados para o Sistema Internacional de Farmacovigilância.

Entretanto, deve-se considerar que o questionário de farmacovigilância é de aplicação rápida, uma vez que é aplicado, na maioria das vezes, no momento da dispensação dos ARV, e que o seu preenchimento não pode inviabilizar ou dificultar o atendimento das PVHIV que vem retirar seus medicamentos nos serviços especializados. Além disso, o Brasil possui grande extensão territorial, o que implica em não homogeneidade dos serviços prestados e, na precariedade de muitos serviços de assistência especializada em HIV devido à falta de treinamento, de infraestrutura física e, até mesmo, de profissionais para tratamento dos pacientes.

Nosso estudo tem limitações. No estudo foram avaliadas RAM relatadas após o uso de esquemas contendo DTG, logo, algumas RAM atribuídas ao DTG podem ter ocorrido devido aos demais ARV do esquema terapêutico ou até mesmo a outros medicamentos utilizados concomitantemente, o que poderia causar um número de RAM relatadas superestimado. No entanto, muitas RAM ao DTG eram específicas e não atribuídas aos outros ARVs. Além disso, no questionário de farmacovigilância, não foi aplicado um critério padronizado para definição de persistência da RAM, sendo avaliada subjetivamente pela pessoa responsável pelo preenchimento a partir do relato do indivíduo em tratamento com DTG, o que representa uma possível limitação do instrumento.

Poucos estudos utilizaram informações de bases de dados de farmacovigilância para avaliar a segurança do DTG. Assim, este estudo apresenta como pontos fortes a utilização de uma base de dados nacional de farmacovigilância do DTG com grande tamanho amostral, longo período de seguimento e a utilização do MedDRA para classificação das

RAM, o que permite a comparação com outros estudos e bases de dados de farmacovigilância.

Os resultados deste estudo mostram a importância de realizar ações de farmacovigilância para conhecimento do perfil de segurança do medicamento após comercialização. As informações do projeto de farmacovigilância ativa devem ser disponibilizadas aos profissionais de saúde e gestores que cuidam da assistência aos indivíduos em uso do DTG, de maneira a auxiliar na tomada de decisão sobre o uso racional do medicamento na prática clínica. A continuidade do monitoramento dos indivíduos em uso de esquemas contendo DTG é essencial para avaliar a segurança do medicamento em longo prazo.

A frequência de RAM foi baixa em relação ao número de PVHIV em uso de DTG no Brasil, o que sugere boa tolerabilidade e segurança do DTG. O perfil de segurança do medicamento foi similar a estudos prévios. As reações de maior gravidade e relevância clínica foram neuropsiquiátricas e má formação do tubo neural em gestantes. A farmacovigilância ativa do DTG no Brasil pareceu ser um projeto de sucesso com resultados consistentes e boa completude dos dados e foi capaz de fornecer informações importantes para a prática clínica.

Referências

Batista, C., Correa, R. G., Evangelista, L. R., Fleck, K., Silva, L., Renaud, F., Vitoria, M., Doherty, M., & Benzaken, A. S. (2019). The Brazilian experience of implementing the active pharmacovigilance of dolutegravir. Medicine, 98(10), e14828. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014828

Bourgi, K., Rebeiro, P. F., Turner, M., Castilho, J. L., Hulgan, T., Raffanti, S. P., Koethe, J. R., & Sterling, T. R. (2020). Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 70(7), 1267–1274. https://doi.org/10.1093/cid/ciz407

Brazilian Ministry of Health (2018). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde (BR). Retrieved from http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos

Chang C.C., Sheikh V., Sereti I. & French M.A. (2014). Immune reconstitution disorders in patients with HIV infection: from pathogenesis to prevention and treatment. *Current HIV/AIDS Reports*, 11, 223–232. https://doi.org/10.1007/s11904-014-0213-0

Cuzin, L., Pugliese, P., Katlama, C., Bani-Sadr, F., Ferry, T., Rey, D., … Valette, M. (2019). Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 74(3), 754–760. https://doi.org/10.1093/jac/dky497

Dacosta Dibonaventura, M., Gupta, S., Cho, M., & Mrus, J. (2012). The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV, 24(6), 744–755. https://doi.org/10.1080/09540121.2011.630363

De Boer, M. G. J., Van Den Berk, G. E. L., Van Holten, N., Oryszcyn, J. E., Dorama, W., Ait Moha, D., & Brinkman, K. (2016). Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. AIDS, 30(18). 2831-2834. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001279

Fernandez-Fernandez, C., Lázaro-Bengoa, E., Fernández-Antón, E., Quiroga-González, L., & Montero Corominas, D. (2020). Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain—differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76,1175-1181. https://doi.org/10.1007/s00228-020-02894-0

GlaxoSmithKline Brasil Ltda. (2019). Tivicay 50 mg (package insert). Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Retrieved from http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24633662016&pIdAnexo=4000318

Gould JB. Vital records for quality improvement. Pediatrics 1999;103(1 Suppl E):278-290.

Hill, A., Waters, L., & Pozniak, A. (2019). Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity?. Journal of virus eradication, 5(1), 41–43.

Hoffmann, C., Welz, T., Sabranski, M., Kolb, M., Wolf, E., Stellbrink, H. J., & Wyen, C. (2017). Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Medicine*, *18*(1), 56-63. https://doi.org/10.1111/hiv.12468

Hoffmann, C., & Llibre, J. M. (2019). Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. AIDS reviews, 21(1), 4–10. https://doi.org/10.24875/AIDSRev.19000023

Hogan, W. R., & Wagner, M. M. (1997). Accuracy of data in computer-based patient records. Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA, 4(5), 342–355. https://doi.org/10.1136/jamia.1997.0040342

Khalili, M., Mesgarpour, B., Sharifi, H., Daneshvar Dehnavi, S., & Haghdoost, A. A. (2020). Interventions to improve adverse drug reaction reporting: A scoping review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29(9),965–992. https://doi.org/10.1002/pds.4966

Manzardo, C., Guardo, A. C., Letang, E., Plana, M., Gatell, J. M., & Miro, J. M. (2015). Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert review of anti-infective therapy*, 13(6), 751–767. https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1029917

MedDRA Maintenance and Support Services Organization. (2020). Medical dictionary for regulatory activities—MedDRA v23.0. Retrieved from http://www.meddramsso.com/

Menard, A., Meddeb, L., Tissot-Dupont, H., Ravaux, I., Dhiver, C., Mokhtari, S., Tomei, C., Brouqui, P., Colson, P., & Stein, A. (2017). Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect?. AIDS (London, England), 31(10), 1499–1500. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001495

Mendes, J. C., Bonolo, P. F., Ceccato, M., Costa, J. O., Reis, A., Dos Santos, H., & Silveira, M. R. (2018). Adverse reactions associated with first-line regimens in patient initiating antiretroviral therapy. *European journal of clinical pharmacology*, 74(8), 1077–1088. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2472-y

Mofenson, L. M., Pozniak, A. L., Wambui, J., Raizes, E., Ciaranello, A., Clayden, P., … Ford, N. P. (2019, July 1). Optimizing responses to drug safety signals in pregnancy: the example of dolutegravir and neural tube defects. *Journal of the International AIDS Society*, 22,e25352. https://doi.org/10.1002/jia2.25352

Molina, J. M., Clotet, B., van Lunzen, J., Lazzarin, A., Cavassini, M., Henry, K., … Brennan, C. (2015). Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. The Lancet HIV, 2(4), e127-36. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2

Patel, D. A., Snedecor, S. J., Tang, W. Y., Sudharshan, L., Lim, J. W., Cuffe, R., … Nichols, G. (2014). 48-Week Efficacy and Safety of Dolutegravir Relative to Commonly Used Third Agents in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS ONE, 9(9), e105653. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105653

Romero, Dalia E., & Cunha, Cynthia Braga da. (2006). Avaliação da qualidade das variáveis sócio-econômicas e demográficas dos óbitos de crianças menores de um ano registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil (1996/2001). Cadernos de Saúde Pública, 22(3), 673-681. https://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006000300022

Solomon, F. B., Angore, B. N., Koyra, H. C., Tufa, E. G., Berheto, T. M., & Admasu, M. (2018). Spectrum of opportunistic infections and associated factors among people living with HIV/AIDS in the era of highly active anti-retroviral treatment in Dawro Zone hospital: a retrospective study. *BMC Research Notes*, *11*(1), 604. https://doi.org/10.1186/s13104-018-3707-9

Uppsala Monitoring Centre. (2020a). Vigibase. Geneva: World Health Organization. Retrieved from https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/

Uppsala Monitoring Centre (2020b). VigiAccess. Geneva: World Health Organization. Retrieved from http://www.vigiaccess.org/

van De Ven, N. S., Pozniak, A. L., Levi, J. A., Clayden, P., Garratt, A., Redd, C., Mofenson, L. M., & Hill, A. (2020). Analysis of Pharmacovigilance Databases for Dolutegravir Safety in Pregnancy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 70(12), 2599–2606. https://doi.org/10.1093/cid/ciz684

Walmsley, S., Baumgarten, A., Berenguer, J., Felizarta, F., Florence, E., Khuong-Josses, M. A., Kilby, J. M., Lutz, T., Podzamczer, D., Portilla, J., Roth, N., Wong, D., Granier, C., Wynne, B., & Pappa, K. (2015). Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 70(5), 515–519. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000790

Weldegebreal, T., Ahmed, I., Muhiye, A., Belete, S., Bekele, A., & Kaba, M. (2018). Magnitude of opportunistic diseases and their predictors among adult people living with HIV enrolled in care: National level cross sectional study, Ethiopia. *BMC Public Health*, *18*(1), 820. https://doi.org/10.1186/s12889-018-5733-x

WHO. World Health Organization. (2002). The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization. Retrieved from https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/

WHO. World Health Organization. (2019). Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization. Retrieved from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1

WHO. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020). ATC/DDD Index 2020. Retrieved from https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Yombi, J. C. (2018). Dolutegravir Neuropsychiatric Adverse Events: Specific Drug Effect or Class Effect. *AIDS Reviews*, *20*(1), 14–26. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29628511

Zash, R., Holmes, L., Diseko, M., Jacobson, D. L., Brummel, S., Mayondi, G., … Shapiro, R. L. (2019). Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. New England Journal of Medicine, 381(9), 827–840. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905230

Informação suplementar 1 – Questionário de Farmacovigilância do uso do Dolutegravir 50mg

1 - Nome Completo do Usuário - Civil	2 – Prontuário
3 - Nome Social	4 – CPF
5 – Data de Nascimento	6 – Nome da Mãe

7 – Houve suspeita de ocorrência de reação adversa após o início do uso do esquema de tratamento contendo o Dolutegravir?

☐ Sim ☐ Não

☐ Após orientação farmacêutica sobre a importância das informações para o acompanhamento do paciente, ele se negou a responder.

8 – Qual(is) a(s) reação(ões) adversa(s) apresentada(s) pelo paciente e qual(is) a(s) data(s) de início de cada reação? Relate o(s) sintoma(s) não desejável(is) apresentado(s) após a utilização do esquema de tratamento contendo Dolutegravir.

Reação Adversa	Data aproximada do início da reação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	Data aproximada do fim da reação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	Reação persistente?
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não

9 – Gravidade da reação adversa:

☐ A reação pôs em perigo a vida do paciente

☐ A reação causou a hospitalização do paciente

☐ A reação prolongou o tempo de hospitalização do paciente

☐ A reação provocou incapacidade persistente ou grave

☐ A reação não provocou nenhuma das consequências anteriores, mas foi considerada grave

☐ A reação não foi grave

10 – Dados clínicos prévios ao uso do DTG: Marque as doenças apresentadas pelo paciente:

☐ Diabetes

☐ Doença cardiovascular

☐ Coinfectado Hepatite B

☐ Coinfectado Hepatite C

☐ Insuficiência Renal (aguda ou crônica)

☐ Insuficiência hepática

☐ Doença Mental

☐ Outras. Citar:

11 – Considerando que a Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIR) ocorre em pacientes com infecção pelo HIV que iniciaram terapia antirretroviral (TARV), e que a definição de caso de SIR inclui a ocorrência de resposta virológica e deteorização clínica por condição infecciosa ou inflamatória após o início de TARV, associado a sintomas que não possam ser explicados por outra infecção ou neoplasia, falha de tratamento para infecção oportunista, reação adversa a fármacos ou falta de adesão a TARV ou tratamento para tuberculose. A apresentação clínica da SIR pode ser de dois tipos: a primeira é chamada de SIR desmascarada, por se caracterizar por infecção oportunista oculta e subclínica e com patógeno geralmente detectável; a segunda é chamada de SIR paradoxal e se caracteriza por recrudescência ou relapso de infecção tratada com sucesso anteriormente e marcada ativação imune induzida por antígeno com nenhum ou poucos patógenos detectáveis. Clinicamente pode se expressar por aparecimento ou aumento de linfonodos, febre, perda de peso, piora de sintomas respiratórios e radiológicos. O paciente apresentou alguma reação característica de SIR? Se sim descrever quais as manifestações clínicas:

Manifestação clínica de SIR	Data aproximada do início da manifestação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	Data aproximada do fim da manifestação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	Reação persistente?
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não

12 – Doença oportunista prévia exacerbada após o início do uso de DTG? ☐ Sim ☐ Não

Caso a resposta seja SIM, marcar e/ou descrever qual(is):

☐ Candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
☐ Infecção por Citomegalovírus (CMV);
☐ Herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermátomo;
☐ Criptococose extra-pulmonar;
☐ Pneumonia
☐ Toxoplasmose cerebral
☐ Sarcoma de Kaposi
☐ Tuberculose
☐ Tuberculose atípica
☐ Outras:

13 - Doença oportunista em atividade? ☐ Sim ☐ Não

Caso a resposta seja SIM, marcar e/ou descrever qual(is):

☐ Candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
☐ Infecção por Citomegalovírus (CMV);
☐ Herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermátomo;
☐ Criptococose extra-pulmonar;
☐ Pneumonia
☐ Toxoplasmose cerebral
☐ Sarcoma de Kaposi
☐ Tuberculose
☐ Tuberculose atípica
☐ Outras:

14 – Outros medicamentos utilizados durante o uso do esquema contendo Dolutegravir. Citar os outros medicamentos utilizados pelo paciente inclusive fitoterápicos, polivitamínicos (não citar ARV):

O questionário foi preenchido pelo (a):

☐ Farmacêutico ou outro profissional da UDM no momento da dispensação, após entrevista do paciente.
☐ Próprio paciente - no momento da retirada do medicamento o paciente trouxe o questionário preenchido por ele ou familiar.
☐ Médico durante a consulta do paciente.
☐ Enfermeira do serviço ao qual o paciente está vinculado.

Informação suplementar 2 – Medicamentos não antirretrovirais utilizados durante o tratamento com dolutegravir classificados pelo segundo nível da Classificação ATC com frequência maior ou igual a 1%

Nº	Classificação ATC	Subgrupo terapêutico	N	%*
1	J01	Antibacterianos para uso sistêmico	591	10,15
2	C09	Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	587	10,08
3	N06	Psicoanalépticos	474	8,14
4	C10	Agentes modificadores de lipídios	415	7,13
5	A10	Medicamentos utilizados no Diabetes	397	6,82
6	N03	Antiepiléticos	374	6,42
7	N05	Psicolépticos	321	5,51
8	N02	Analgésicos	258	4,43
9	A02	Medicamentos para desordens relacionadas a ácidos	253	4,35
10	C07	Agentes Betabloqueadores	230	3,95
11	C03	Diuréticos	221	3,80
12	A11	Vitaminas	206	3,54
13	B01	Agentes antitrombóticos	144	2,47
14	R06	Anti-histamínicos para uso sistêmico	118	2,03
15	H03	Tratamento da tireoide	112	1,92
16	R03	Medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas	108	1,86
17	M01	Medicamentos Anti-inflamatórios e antirreumáticos	81	1,39
18	J02	Antifúngicos sistêmicos	69	1,19
19	G03	Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	68	1,17
20	J04	Antimicobacterianos	62	1,06
21	H02	Corticosteroides para uso sistêmico	58	1,00

*Denominador é o total de medicamentos relatados (n=5822).

5. ARTIGO DE RESULTADOS 2

Incidência e fatores associados a reações adversas a medicamentos em uma coorte de indivíduos iniciando o uso de dolutegravir ou efavirenz

Artigo publicado no periódico *Research, Society and Development* (APÊNDICE C)

Resumo

Coorte prospectiva com pessoas vivendo com HIV que iniciaram terapia antirretroviral (TARV) com esquemas contendo efavirenz (EFV) ou dolutegravir (DTG) em três serviços de assistência especializada em HIV/aids em Belo Horizonte, Brasil, com o objetivo de analisar incidência, tempo até desenvolvimento e fatores associados à primeira reação adversa a medicamentos (RAM). Os dados foram coletados de setembro de 2015 a outubro de 2018 por meio de entrevistas face-a-face, prontuários clínicos e sistemas de informação. Os fatores associados a RAM foram avaliados com regressão de Cox e o tempo até a primeira RAM com curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Dentre os 433 indivíduos incluídos, 217 (50,1%) tiveram RAM em 12 meses de seguimento. Entre as 695 RAM registradas, 604 (86,9%) ocorreram em indivíduos em uso do esquema contendo EFV, sendo mais frequentes os distúrbios gastrointestinais, psiquiátricos e do sistema nervoso. O tempo médio para desenvolver a primeira RAM foi de 210,6 dias (IC95%195,5-225,8). O uso concomitante de outros medicamentos foi associado a maior risco de RAM (HR: 2,00; IC95% 1,38-2,89). O uso de álcool (HR: 0,64; IC95% 0,49-0,85) e do esquema contendo DTG (HR: 0,40; IC95% 0,28-0,58) foram fatores associados a menor risco de RAM. Concluímos que o esquema antirretroviral contendo DTG apresentou melhor perfil de segurança comparado ao esquema contendo EFV em 12 meses de seguimento. Características clínicas e comportamentais foram associadas a maiores riscos de RAM e devem ser monitoradas no manejo do tratamento do HIV.

Palavras-chave: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Terapia antirretroviral de alta atividade; Dolutegravir; Efavirenz.

1. Introdução

A terapia antirretroviral (TARV) combinada restabelece a resposta imune, reduzindo doenças oportunistas e melhorando a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em tratamento (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2008; HIV-Causal Collaboration *et al.*, 2010; Pimentel *et al*., 2020). Por outro lado, a necessidade de uso continuado da TARV acarreta efeitos indesejáveis nos indivíduos em tratamento. As reações adversas a medicamentos (RAM) são frequentemente relatadas por indivíduos em TARV e estão associadas ao esquema terapêutico e à redução da adesão ao tratamento (Shet et *al.*, 2014; Mendes *et al.*, 2018; Cardoso *et al.*, 2019; Carvalho *et al.* 2019).

No Brasil, o tratamento dos indivíduos diagnosticados com HIV por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) é realizado de acordo com recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para manejo da infecção pelo HIV, sendo o governo brasileiro responsável pela dispensação da TARV. Entre 2014 e 2017, era recomendado como esquema preferencial para início de TARV a combinação de efavirenz, tenofovir e lamivudina (EFV/TDF/3TC), em dose fixa combinada. A partir de 2017, essas recomendações foram atualizadas, adotando-se como primeira linha de tratamento o esquema contendo dolutegravir em combinação com tenofovir e lamivudina (DTG/TDF/3TC) (Batista *et al.*, 2019), devido à elevada potência, à alta barreira genética para o desenvolvimento de resistência e ao melhor perfil de segurança do DTG se comparado ao EFV (Patel *et al.*, 2014; Molina *et al.*, 2015; Walmsley *et al.*, 2015).

O EFV é um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa e seu uso está associado a uma alta frequência de distúrbios neuropsiquiátricos, como insônia, dor de cabeça, ansiedade e depressão, seguidos de dislipidemia, alterações hepáticas e lesões na pele (Dai *et al.*, 2020). O DTG é um inibidor de transferência de fita de integrase de segunda geração, e seu uso está associado a um menor risco de RAM e à ocorrência de distúrbios gastrointestinais, como diarreia e náusea, seguidos de dor de cabeça, insônia e alterações hepáticas (Patel *et al.*, 2014; Taha *et al.*, 2015; Molina *et al.*, 2015). Embora menos frequentes, distúrbios neuropsiquiátricos também têm sido reportados com o uso do DTG (Kanters *et al.*, 2020). Em estudos prévios, fatores associados a RAM em indivíduos em uso de esquemas antirretrovirais foram classificação clinica avançada da infecção pelo HIV (Kindie *et al.*, 2017; Sherfa *et al.*, 2021), índice de massa corporal maior que

24 kg/m^2 (Dai *et al.*, 2020), ser do sexo feminino e uso de drogas ilícitas (Mendes *et al.*, 2018).

A maioria dos dados disponíveis sobre a segurança do DTG foram obtidos de ensaios clínicos randomizados e em condições controladas, evidenciando a importância da realização de estudos observacionais para avaliar a segurança do medicamento na prática clínica. Assim, diante das recentes atualizações brasileiras no tratamento do HIV e da escassez de dados de estudos de vida real, torna-se necessário avaliar, longitudinalmente, a segurança dos novos esquemas antirretrovirais (ARV) utilizados para início de TARV no Brasil, bem como avaliar o perfil de segurança desses medicamentos na prática clínica e se o DTG apresenta melhor perfil de segurança se comparado ao EFV.

Tem-se como objetivos nesse estudo analisar a incidência de RAM, os fatores associados ao primeiro episódio de RAM em indivíduos em uso de esquemas antirretrovirais contendo EFV ou DTG, em um período de 12 meses após a primeira dispensação, e avaliar o tempo até a ocorrência do primeiro registro de RAM.

2. Metodologia

Desenho do estudo e locais

Estudo de coorte prospectivo, no qual foram utilizados dados do Projeto ECOART, conduzido em três serviços públicos de assistência especializada ao HIV/aids em Belo Horizonte, Minas Gerais (Mendes *et al.*, 2018; Cardoso *et al.*, 2019; Pimentel *et al.*, 2020). Os serviços, disponibilizam tratamento integral às PVHIV e foram identificados como serviço I, II e III, sendo responsáveis, conjuntamente, por cerca de 80% da dispensação de medicamentos antirretrovirais para as PVHIV em Belo Horizonte, capital de um estado do sudeste do Brasil.

O serviço I é um serviço ambulatorial de um hospital de grande porte da rede pública de saúde de Minas Gerais que presta assistência hospitalar e ambulatorial especializada em doenças infectocontagiosas. O Serviço II é um centro de testagem e aconselhamento (CTA) e Serviço de Assistência Especializada (SAE), vinculado à Prefeitura de Belo Horizonte (PBH). O Serviço III é um centro de treinamento e referência para o atendimento de doenças infecciosas e parasitárias vinculado à PBH.

O Projeto ECOART foi conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número 31192014.3.0000.5149) e dos serviços em que o estudo foi conduzido.

População do estudo e coleta de dados

Foram incluídos no estudo, os indivíduos: (i) infectados pelo HIV; (ii) com idade igual ou superior a 16 anos; (iii) sem tratamento antirretroviral prévio, (iv) que iniciaram uso da TARV com até seis meses de tratamento; e (v) em acompanhamento nos serviços de saúde avaliados e que compareceram no serviço de saúde durante o período de recrutamento para entrevistas do Projeto ECOART. Foram incluídos os indivíduos que estavam em uso dos esquemas efavirenz 600mg/tenofovir disoproxil fumarato 300mg/lamivudina 300mg (EFV/TDF/3TC) ou dolutegravir 50mg/ tenofovir disoproxil fumarato 300mg/lamivudina 300mg (DTG/TDF/3TC), principais regimes terapêuticos de primeira linha de tratamento para o HIV em pessoas iniciando a TARV, no Brasil, no período da coleta de dados, e que tinham prontuário clínico nos serviços de saúde.

Foram conduzidas entrevistas face-a-face por uma equipe de farmacêuticos e acadêmicos treinados utilizando questionário e formulários padronizados. Na primeira entrevista os indivíduos foram convidados a participar do estudo, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou termo de assentimento livre e esclarecido (TALE), se idade inferior a 18 anos. Para esse estudo foram utilizados dados da entrevista basal do Projeto ECOART.

A coleta dos dados ocorreu entre setembro de 2015 a outubro de 2018, sendo as entrevistas realizadas nos dois primeiros anos e os dados dos prontuários coletados até o final do seguimento. As características sociodemográficas, comportamentais e a variável adesão à TARV foram coletadas da entrevista. As características clínicas, laboratoriais e relacionadas ao tratamento farmacológico, em um período de 12 meses a partir do início da TARV, foram coletadas do prontuário clínico. As informações de exames laboratoriais e do esquema antirretroviral foram complementadas com informações do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), respectivamente.

Variáveis do estudo

A variável dependente foi a ocorrência de RAM registrada no prontuário clínico, no período compreendido entre o início da TARV e os 12 meses de acompanhamento, e o tempo decorrido até o primeiro episódio de RAM. As variáveis independentes investigadas foram agrupadas, a saber: (i) Características sociodemográficas: sexo (feminino; masculino), idade (em anos), faixa etária (16-19; 20-34; 35-49; 50-68), idade dicotomizada pela mediana (até 33 anos; mais de 33 anos), cor da pele autodeclarada (parda; branca; preta; amarela; indígena), situação conjugal (solteiro/divorciado/viúvo; casado/união estável), escolaridade (até 9; 10-12; 13 ou mais anos), situação de trabalho (empregado; desempregado), plano privado de saúde (sim; não), classe econômica (AB: alta, C: intermediária, DE: baixa) e município de residência (Belo Horizonte; Outros municípios); (ii) Características comportamentais e hábitos de vida: uso de álcool atual (sim; não), tabagismo (não fumante; fumante; ex-fumante) e uso de drogas ilícitas na vida (sim; não); (iii) Características clínicas e laboratoriais: contagem de linfócitos CD4 ao iniciar TARV (<200; 200-500; >500 células/mm3) e carga viral ao iniciar a TARV (≤100 mil; >100 mil cópias/mL), registro de comorbidades (sim; não), classificação clínica do estágio da doença ao iniciar TARV (A: assintomático; B: sintomático; C: condições indicadoras de aids); possível fonte de infecção pelo HIV (homens que faz sexo com homens; homens heterossexuais; mulheres heterossexuais; uso de drogas injetáveis e outros); (iv) Características relacionadas ao tratamento farmacológico: esquema antirretroviral (EFV/TDF/3TC; DTG/TDF/3TC), tempo de tratamento até o evento (em dias), adesão à TARV (sim; não), uso concomitante de outros medicamentos não antirretrovirais (sim; não) e troca da TARV (sim; não).

A classe econômica foi mensurada por meio dos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que estima o poder de compra dos indivíduos de acordo com a posse de itens de conforto e o nível de escolaridade do chefe de família. A classe econômica dos indivíduos foi categorizada em alta (A-B), intermediária (C) e baixa (D-E) (ABEP, 2008). A adesão à TARV foi mensurada utilizando a escala de 8 itens de Morisky (MMAS-8) adaptada, cuja pontuação varia de 0 a 8. Os indivíduos com 8 pontos foram classificados como aderentes (Oliveira-Filho *et al*., 2014).

A classificação clínica do estágio da doença ao iniciar TARV foi avaliada utilizando os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adaptados, sendo os

indivíduos classificados como assintomáticos (A), sintomáticos (B) e em condições indicadoras de aids (C) (CDC, 1992). Para regressão múltipla as categorias sintomáticos e assintomáticos foram unificadas para formar a categoria sem condições indicadoras de aids. A variável troca da TARV foi coletada do SICLOM e definida como substituição de algum princípio ativo inicialmente prescrito em 12 meses de acompanhamento. O SICLOM é um sistema informatizado que contém dados clínicos de pessoas vivendo com HIV em tratamento e todos os registros de dispensação de antirretrovirais na rede pública de saúde do Brasil.

Foi adotada a definição de RAM da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1972). As RAM, relatadas no prontuário clínico, foram classificadas segundo os níveis Termo Preferido (*Preferred Term*, PT) e Classe de Sistemas de Órgãos (*System Organ Class*, SOC) do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) versão 24.0, uma terminologia médica internacional de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano (MSSO, 2021). O acesso ao MedDRA foi autorizado sem ônus, por se tratar de um estudo com finalidade acadêmica. Os medicamentos em uso concomitante aos ARV foram classificados utilizando o segundo nível da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2020).

Análise dos dados

Foram realizadas análises descritivas da população, com distribuição de frequências para variáveis categóricas e medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis quantitativas. A avaliação da normalidade da distribuição dos dados foi feita por meio do teste de Shapiro-Wilk. A análise das RAM foi realizada segundo o esquema antirretroviral, sendo os indivíduos classificados em dois grupos para as análises: (i) EFV/TDF/3TC em dose fixa combinada; e (ii) DTG/TDF/3TC. Os indivíduos foram avaliados de acordo com o primeiro tratamento prescrito. A frequência de RAM foi estimada em 12 meses a partir da primeira dispensação de TARV.

As probabilidades e os tempos médios até a ocorrência da primeira RAM foram estimados pelo método de Kaplan-Meier. O teste de Log-rank foi utilizado para avaliar a diferença nas distribuições de sobrevida entre os indivíduos, para variáveis explicativas categóricas. Os fatores associados à RAM foram avaliados por meio dos modelos de riscos proporcionais de Cox univariado e multivariado, sendo calculadas as *hazard ratios* (HR) e intervalos com 95% de confiança. As variáveis que apresentaram valor p igual ou

inferior a 0,25 na análise univariada foram selecionadas para entrar no modelo multivariado. O método *backward stepwise* foi usado para obtenção do modelo final, sendo mantidas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,05. Devido relevância clínica a variável adesão foi mantida no modelo multivariado, mesmo com valor p maior que 0,05. Para a avaliação da suposição de riscos proporcionais, curvas de sobrevida e teste de qualidade de ajuste de Schoenfeld foram utilizados. A qualidade do ajuste do modelo final foi verificada usando a razão de verossimilhança, teste de Wald e teste de Score.

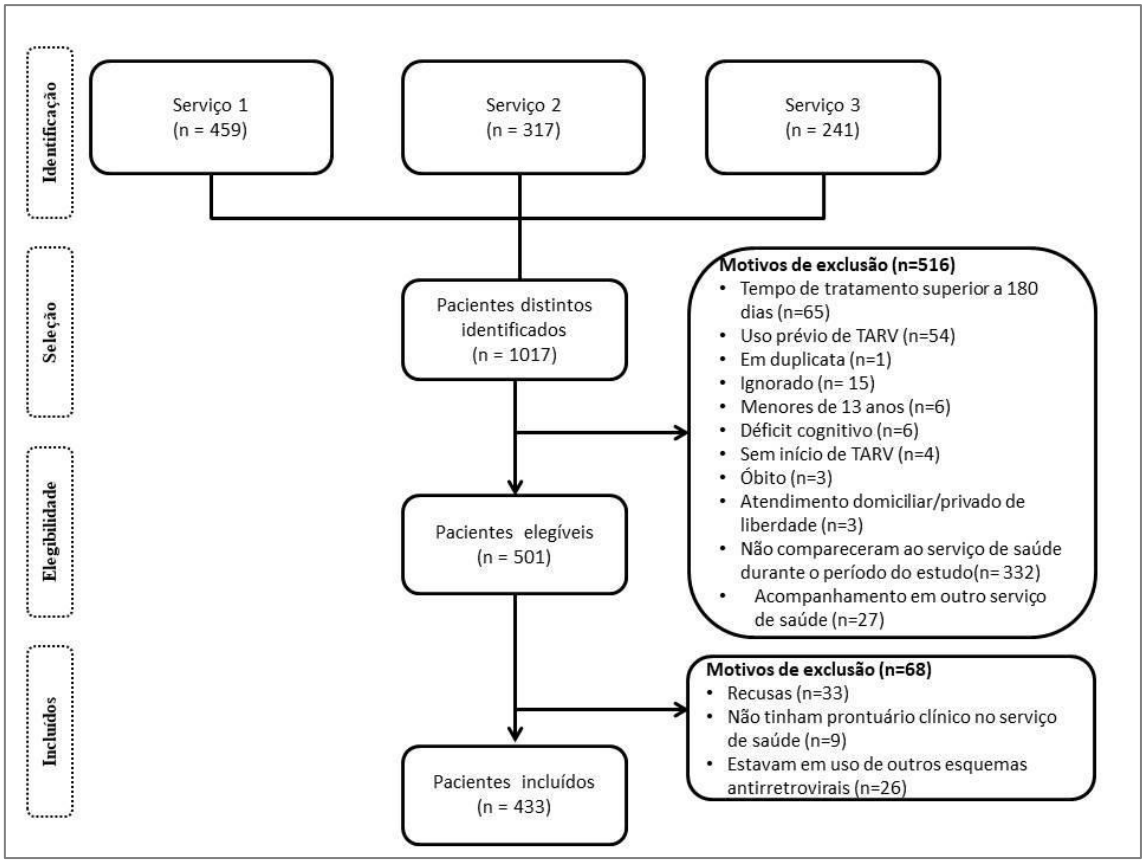
Para as análises do tempo até a ocorrência da primeira RAM, os indivíduos foram acompanhados da data de início da TARV e até (i) a data de registro da RAM, (ii) a data da perda do acompanhamento, (iii) morte ou (iv) final do acompanhamento de 12 meses. Assim, nas análises de sobrevivência considerou-se como evento de interesse o primeiro relato de RAM aos antirretrovirais no prontuário clínico, sendo consideradas censuras morte e final do acompanhamento sem ter o evento.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os *softwares Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 e o R Project versão 3.6.3, utilizando as bibliotecas *survival, survminder, ggplot2* e *descr*. Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5%.

3. Resultados

Foram incluídos no estudo 433 indivíduos, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama de indivíduos incluídos no estudo. Belo Horizonte, 2015-2018.



A mediana da idade dos indivíduos foi de 33 anos (Intervalo interquartílico-IIQ=26-40). A maioria era do sexo masculino (81,8%), de raça/cor preta ou parda (71,4%) e tinha 10 anos ou mais de escolaridade (75,8%). Em relação às características clínicas, a maioria dos indivíduos iniciou a TARV sem condições clínicas indicadoras de aids (79,0%), com carga viral menor ou igual a 100 mil cópias/mL (66,1%), com contagem de linfócitos TCD4 maior que 200 células/mm3 (66,1%) e estava em uso do esquema antirretroviral contendo EFV (67,2%). As características da população do estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos indivíduos incluídos no estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018 (n=433).

Características	Total (n=433)	
	n	%
Sexo		
Masculino	354	81,8
Feminino	79	18,2
Idade (anos)		
Até 33	229	52,9
Acima de 33	204	47,1
Faixa etária (anos)		
16-19	18	4,2
20-34	235	54,3
35-49	133	30,7
50-68	47	10,9
Estado civil		
Solteiro/divorciado/viúvo	348	80,4
Casado/União estável	85	19,6
Raça/cor autodeclarada		
Parda	210	48,5
Branca	103	23,8
Preta	99	22,9
Amarela	14	3,2
Indígena	3	0,7
Ignorada	4	0,9
Classe econômica [a]		
Baixa (DE)	64	14,8
Intermediária (C)	203	46,9
Alta (AB)	155	35,8
Ignorada	11	2,5
Escolaridade formal (anos)		
< 9	104	24,0
10-12	171	39,5
13+	157	36,3
Ignorada	1	0,2
Plano de saúde privado		
Não	316	73,0
Sim	117	27,0
Emprego formal		
Não	176	40,6
Sim	257	59,4
Município de residência		
Belo Horizonte	384	88,7
Outros	49	11,3
Tabagismo		
Não fumante	213	49,2
Fumante	117	27,0
Ex-fumante	97	22,4
Ignorado	6	1,4
Uso de álcool atual		
Não	148	34,2
Sim	282	65,1
Ignorado	3	0,7

Tabela 1 - Características dos indivíduos incluídos no estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018 (n=433). (Continuação)

Características	Total (n=433)	
	n	%
Uso de drogas ilícitas na vida		
Não	222	51,3
Sim	210	48,5
Ignorado	1	0,2
Comorbidades		
Não	269	62,1
Sim	156	36,0
Ignorado	8	1,8
Classificação clínica no início do tratamento [b]		
Assintomático (A)	281	64,9
Sintomático (B)	61	14,1
Condições indicadoras de aids (C)	86	19,9
Ignorado	5	1,2
Possível fonte de infecção pelo HIV		
Homens que fazem sexo com homens	224	51,7
Homens heterossexuais	77	17,8
Mulheres heterossexuais	54	12,5
Uso de drogas injetáveis e outros	22	5,1
Ignorado	56	12,9
Esquema antirretroviral		
EFV/TDF/3TC	291	67,2
DTG/TDF/3TC	142	32,8
Troca da terapia antirretroviral		
Não	393	90,8
Sim	40	9,2
Uso de outros medicamentos não antirretrovirais		
Não	130	30,0
Sim	303	70,0
Adesão à terapia antirretroviral no início do tratamento [c]		
Não	221	51,0
Sim	189	43,6
Ignorado	23	5,3
Carga viral no início do tratamento (cópias/mL)		
≤ 100 mil	286	66,1
> 100 mil	106	24,5
Ignorado	41	9,5
Contagem de linfócitos TCD4 no início do tratamento (células/mm^3)		
< 200	111	25,6
200-500	157	36,3
> 500	129	29,8
Ignorado	36	8,3

[a]: Categorizada pela mediana; [b]:Classe econômica segundo os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; [c]: Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados; [d]: Adesão segundo escala de 8-ítens de *Morisky* adaptada;

Abreviações: ARV: Antirretroviral; TARV: Terapia antirretroviral; EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg. Fonte: autores.

Dentre os 433 indivíduos, 217 (50,1%) tiveram registro de RAM. Observou-se o registro de pelo menos uma RAM em 60,8% dos indivíduos em uso do esquema EFV/TDF/3TC (n=177/291) e em 28,2% dos indivíduos em uso de DTG/TDF/3TC (n=40/142). O uso de outros medicamentos não antirretrovirais ocorreu em 303 indivíduos (70,0%), sendo mais frequente o uso de antibacterianos para uso sistêmico, anti-histamínicos para uso sistêmico, antimicobacterianos, antimicóticos e psicanalépticos. Em 12 meses, foram registradas no SICLOM trocas da TARV em 40 indivíduos (9,2%), e dentre esses, 21 (52,5%) trocaram devido à RAM.

Em 12 meses de acompanhamento, foram registradas um total de 695 RAM, sendo 604 (86,9%) em indivíduos em uso de EFV/TDF/3TC e 91 (13,1%) em indivíduos em uso de DTG/TDF/3TC. O número médio de RAM por indivíduo foi de 1,61 (Desvio Padrão-DP=2,52), sendo o mínimo um e o máximo 18. Foram identificadas 73 RAM que ocorreram em duplicidade, ou seja, para um mesmo indivíduo uma mesma RAM foi reportada mais de uma vez em datas diferentes.

Na análise das RAM segundo o esquema terapêutico, foram retiradas as duplicidades, assim, foram registradas 622 RAM, sendo mais frequentes distúrbios psiquiátricos (34,4%), gastrointestinais (30,9%) e do sistema nervoso (21,4%). Entre os indivíduos em uso do esquema contendo DTG foram mais frequentes distúrbios gastrointestinais (20,4%) e distúrbios do sistema nervoso (16,9%), enquanto que entre os indivíduos em uso do esquema contendo EFV foram mais frequentes distúrbios psiquiátricos (48,5%), distúrbios do sistema nervoso (37,5%) e distúrbios gastrointestinais (36,1%) (Tabela 2). A descrição completa das RAM de acordo com termo PT e SOC MedDRA foram disponibilizados como material suplementar (Tabela S1)

Tabela 2 - Reações adversas a medicamentos registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018.

Reações adversas classificadas segundo SOC MedDRA	Total n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Distúrbios psiquiátricos	149	34,4	140	48,1	9	6,3
Distúrbios gastrointestinais	134	30,9	105	36,1	29	20,4
Distúrbios do sistema nervoso	133	30,7	109	37,5	24	16,9
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	77	17,8	71	24,4	6	4,2
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	42	9,7	39	13,4	3	2,1

Tabela 2 - Reações adversas a medicamentos registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018. (Continuação)

Reações adversas classificadas segundo SOC MedDRA	Total n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Distúrbios renais e urinários	12	2,8	10	3,4	2	1,4
Distúrbios metabólicos e nutricionais	12	2,8	9	3,1	3	2,1
Distúrbios oculares	11	2,5	9	3,1	2	1,4
Investigações	9	2,1	8	2,7	1	0,7
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	7	1,6	7	2,4	0	0,0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	7	1,6	5	1,7	2	1,4
Distúrbios do ouvido e do labirinto	6	1,4	5	1,7	1	0,7
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	6	1,4	5	1,7	1	0,7
Distúrbios hepatobiliares	5	1,2	5	1,7	0	0,0
Distúrbios vasculares	4	0,9	4	1,4	0	0,0
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Distúrbios do sistema imunitário	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Infecções e infestações	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Ignorado/não informado	1	0,2	1	0,3	0	0,0

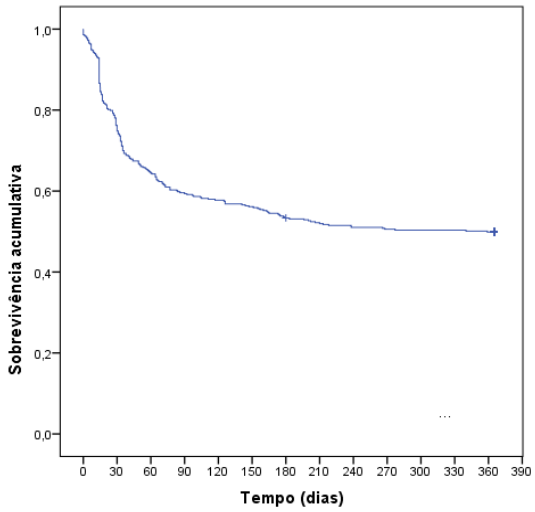
Grupos SOC (*System Organ Classes*, Grupos sistémicos); EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg. Fonte: autores.

Durante os 12 meses de acompanhamento foram registrados quatro óbitos, um devido à broncopneumonia, um por choque séptico em internação hospitalar, um por suicídio e um por linfoma/pneumonia. Não houve registro de óbitos devido a RAM.

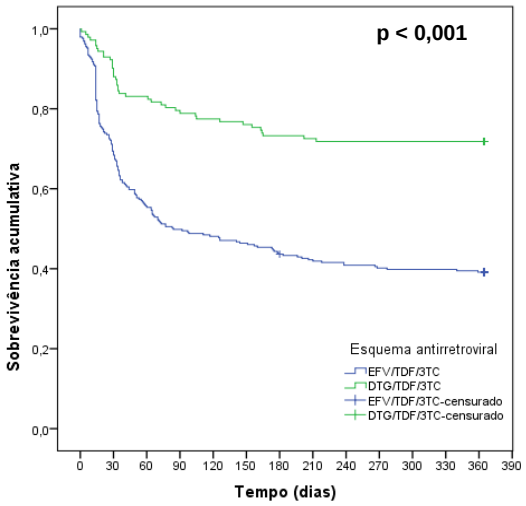
O tempo médio até a ocorrência da primeira RAM foi de 210,6 dias (IC95%: 195,5-225,8). A probabilidade de sobreviver sem RAM em 30, 90, 180 e 365 dias foi de 74,8%, 59,4%, 53,3% e 49,9%, respectivamente. Indivíduos em uso de DTG apresentaram maior tempo até a ocorrência da primeira RAM em comparação com aqueles em uso de EFV ($p<0,001$). Indivíduos que usavam álcool apresentaram maior tempo até a ocorrência da primeira RAM em relação aos que não usavam ($p=0,001$). Ter condições indicadoras de aids no início do tratamento ($p=0,011$) e o uso de outros medicamentos não antirretrovirais ($p<0,001$) também tiveram efeitos significativos para menor tempo até a ocorrência da primeira RAM (Tabela 3). As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com os testes de Log Rank estão representadas na Figura 2.

Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier para estimar a probabilidade de sobrevida sem reação adversa após início da terapia antirretroviral

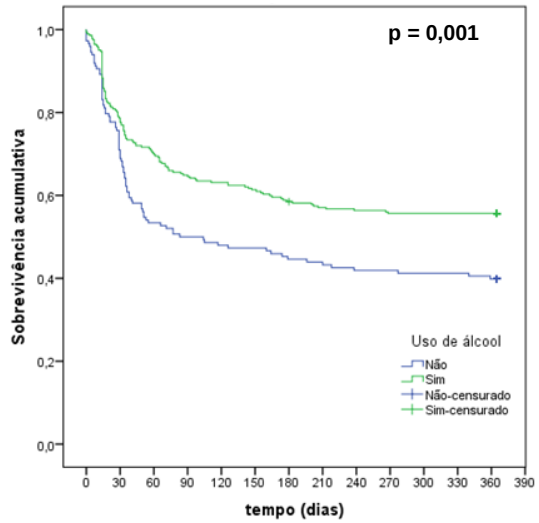
(a) Geral



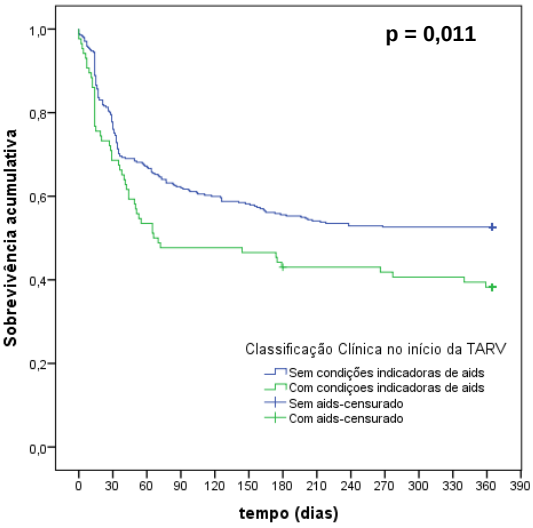
(b) Segundo o esquema antirretroviral



(c) Segundo o uso de álcool



(d) Segundo a classificação clínica no início da TARV



(e) Uso de outros medicamentos não ARV

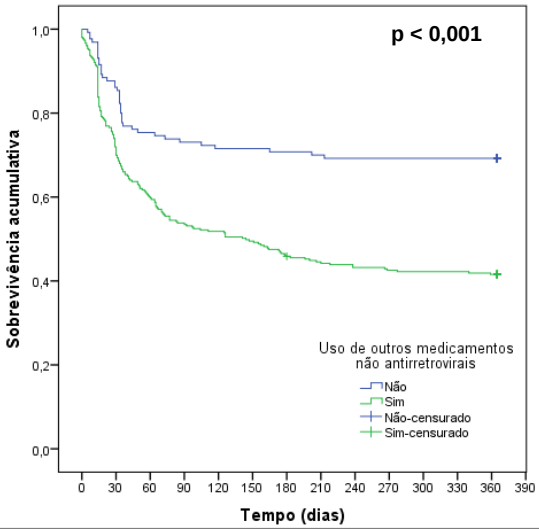


Tabela 3 – Tempo médio até a ocorrência da primeira RAM, em dias, da população do estudo e segundo características da população. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018.

Característica	N	Eventos	Censuras	Tempo médio de sobrevida em dias (IC95%)	Valor p*
Geral	433	217	216	210,6 (195,5-225,8)	
Uso de álcool atual					0,001
Não	148	89	59	179,2 (153,1-205,2)	
Sim	282	125	157	228,5 (210,0-247,0)	
Classificação clínica no início do tratamento [a]					0,011
Sem condições indicadoras de aids	342	162	180	218,2 (201,2-235,2)	
Condições indicadoras de aids	86	53	33	177,0 (142,7-211,3)	
Esquema antirretroviral					<0,001
EFV/TDF/3TC	291	177	114	176,7 (158,2-195,1)	
DTG/TDF/3TC	142	40	102	280,2 (257,4-303,1)	
Uso de outros medicamentos não antirretrovirais					<0,001
Não	130	40	90	266,6 (240,7-292,4)	
Sim	303	177	126	186,6 (168,7-204,6)	

*Teste de Log Rank. EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg.; IC95%: Intervalo de Confiança no nível 95%.

[a]: Classe econômica segundo os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; Fonte: autores.

Na regressão de Cox multivariada, o uso de outros medicamentos não antirretrovirais foi um fator associado ao risco aumentado de RAM (HR: 2,00; IC95% 1,38-2,89), enquanto que o uso de álcool (HR: 0,64; IC95% 0,49-0,85) e do esquema contendo DTG (HR: 0,40; IC95% 0,28-0,58) foram fatores associados a menor risco de RAM (Tabela 4).

Tabela 4 – Regressão de Cox univariada e multivariada dos fatores associados a RAM em indivíduos vivendo com HIV que iniciaram a terapia antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018.

Característica	RAM n (%)*	Regressão de Cox univariada			Regressão de Cox multivariada		
		HR	IC95%	valor p	HR	IC95%	valor p
Sexo							
Masculino	181 (83,4)	1,00					
Feminino	36 (16,6)	0,82	0,57 1,20	0,283			
Idade (anos) [a]							
Até 33	114 (52,5)	1,00					
Acima de 33	103 (47,5)	1,02	0,78 1,34	0,863			
Estado civil							
Solteiro/divorciado/viúvo	176 (81,1)	1,00					
Casado/União estável	41 (18,9)	0,96	0,68 1,35	0,811			

Tabela 4 – Regressão de Cox univariada e multivariada dos fatores associados a RAM em indivíduos vivendo com HIV que iniciaram a terapia antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018. (Continuação)

Característica	RAM n (%)*	Regressão de Cox univariada				Regressão de Cox multivariada			
		HR	IC95%		valor p	HR	IC95%		valor p
Raça/cor									
Branca	51 (23,5)	1,00							
Preta	46 (21,2)	0,85	0,57	1,27	0,432				
Parda	108 (49,8)	0,98	0,70	1,36	0,887				
Amarela/indígena	10 (4,6)	1,26	0,64	2,48	0,504				
Classe econômica [b]									
Alta (AB)	72 (33,2)	1,00							
Baixa/Intermediária (CDE)	137 (63,2)	1,15	0,86	1,53	0,341				
Escolaridade formal (anos)									
< 9	54 (24,9)	1,00							
10-12	84 (38,7)	0,92	0,65	1,30	0,761				
13+	78 (35,9)	0,96	0,68	1,40	0,834				
Plano de saúde privado									
Não	161 (74,2)	1,12	0,83	1,52	0,467				
Sim	56 (25,8)	1,00							
Emprego formal									
Não	94 (43,3)	1,00							
Sim	123 (56,7)	0,87	0,66	1,13	0,301				
Município de residência									
Belo Horizonte	194 (89,4)	1,00							
Região metropolitana e outros	23 (10,6)	0,95	0,62	1,46	0,804				
Tabagismo atual									
Não	160 (73,8)	1,00							
Sim	54 (24,9)	0,81	0,596	1,104	0,176				
Uso de álcool atual									
Não	89 (41,0)	1,00				1,00			
Sim	125 (57,6)	0,64	0,49	0,84	0,001	0,64	0,49	0,85	0,002
Uso de drogas ilícitas na vida									
Não	110 (50,7)	1,00							
Sim	106 (48,8)	1,02	0,78	1,33	0,888				
Comorbidades									
Não	131 (60,4)	1,00							
Sim	82 (37,8)	1,18	0,89	1,55	0,236				
Classificação clínica no início do tratamento [c]									
Sem condições indicadoras de aids	162 (74,6)	1,00							
Condições indicadoras de aids	53 (24,4)	1,49	1,09	2,03	0,011				

Tabela 4 – Regressão de Cox univariada e multivariada dos fatores associados a RAM em indivíduos vivendo com HIV que iniciaram a terapia antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018. (Continuação)

Característica	RAM n (%)*	Regressão de Cox univariada				Regressão de Cox multivariada			
		HR	IC95%		valor p	HR	IC95%		valor p
Possível fonte de infecção pelo HIV									
Homens que fazem sexo com homens	121 (55,8)	1,00							
Homens heterossexuais	44 (20,3)	1,08	0,77	1,53	0,646				
Mulheres heterossexuais	29 (13,4)	0,94	0,63	1,42	0,774				
Uso de drogas injetáveis e outros	6 (2,8)	0,41	0,18	0,93	0,033				
Esquema antirretroviral									
EFV/TDF/3TC	177 (81,6)	1,00				1,00			
DTG/TDF/3TC	40 (18,4)	0,35	0,25	0,49	<0,001	0,40	0,28	0,58	<0,001
Uso de outros medicamentos não antirretrovirais									
Não	40 (18,4)	1,00				1,00			
Sim	177 (81,6)	2,31	1,63	3,25	<0,001	2,00	1,38	2,89	0,001
Adesão à terapia antirretroviral no início do tratamento [d]									
Não	111 (51,2)	1,00				1,00			
Sim	91 (41,9)	0,99	0,75	1,30	0,921	0,98	0,77	1,34	0,915
Carga viral basal no início do tratamento (cópias/mL)									
≤ 100 mil	137 (63,1)	1,00							
> 100 mil	61 (28,1)	1,28	0,95	1,73	0,105				
Contagem de linfócitos TCD4 no início do tratamento (células/mm^3)									
≤200	61 (28,1)	1,17	0,86	1,58	0,319				
>200	139 (64,1)	1,00							

[a]: Categorizada pela mediana; [b]:Classe econômica segundo os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; [c]: Classificação clínica segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptados; [d]: Adesão segundo escala de 8-ítens de *Morisky* adaptada;

Abreviações: RAM: Reações Adversas a Medicamentos; ARV: Antirretroviral; TARV: Terapia antirretroviral; EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de Confiança no nível 95%.

*Os valores variam conforme os dados faltantes.

Modelo Multivariado: Concordância: 0,664 (Se=0,019); Teste de razão de verossimilhança: 67,6; 4df; p<0,001; Teste de Wald: 57,26; 4df; p<0,001; Teste de Score: 61,96; 4df; p<0,01. Fonte: autores.

4. Discussão

Neste estudo de coorte prospectiva, com indivíduos que iniciaram tratamento em uso de esquema contendo DTG ou EFV, a incidência de RAM em 12 meses de acompanhamento foi de 50,1%. As RAM ocorreram com maior frequência em indivíduos em uso do esquema contendo EFV, sendo os distúrbios psiquiátricos, gastrointestinais e do sistema nervoso as RAM mais relatadas nos prontuários. O tempo médio para indivíduos iniciando a TARV desenvolver a primeira RAM foi de 210,6 dias e houve diferenças significativas em relação ao tempo até a ocorrência da primeira RAM para características clínicas e comportamentais. Os fatores associados a maior risco de ocorrência de RAM foram não usar álcool, usar o esquema EFV/TDF/3TC e usar outros medicamentos.

A incidência de RAM observada neste estudo foi maior que aquela reportada em outros estudos longitudinais realizados na Etiópia (10,13% e 17,32%) (Kindie *et al.*, 2017; Sherfa *et al.*, 2021), na África do Sul (36,77%) (Masenyetse *et al.*, 2015) e na Índia (46,19%) (Chowta *et al*., 2018). Essas diferenças podem ser explicadas pela avaliação de diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento do HIV nesses estudos, uma vez que foram conduzidos em outros países, nos quais as recomendações de tratamento são diferentes daquelas adotadas no Brasil, e também são estudos que se diferem por apresentar tempo de acompanhamento distintos. Em um estudo de coorte prospectiva com 12 meses de acompanhamento apenas com indivíduos em uso do esquema EFV/TDF/3TC conduzido na China, houve incidência de RAM em 99,6% dos indivíduos (Dai *et al.*, 2020), número muito maior do que o observado no nosso estudo.

A maioria dos indivíduos com registro de RAM estava em uso do esquema EFV/TDF/3TC. O número de RAM entre os indivíduos em uso do esquema contendo EFV foi muito maior que aquele encontrado entre os indivíduos em uso do esquema contendo DTG. Resultados de uma revisão sistemática e metanálise na qual se comparou esquemas antirretrovirais baseados em DTG e em EFV sugerem que o tratamento com DTG ou EFV em baixa dose (400mg) é mais seguro que o tratamento com EFV 600mg em relação a eventos adversos e eventos adversos graves, além de causar menor descontinuação do tratamento por eventos adversos (Kanters *et al.*, 2020).

Em nosso estudo, houve maior proporção de distúrbios psiquiátricos e distúrbios do sistema nervoso entre os indivíduos em uso do esquema contendo EFV em relação aos indivíduos em uso de DTG. Muitos estudos têm reportado a ocorrência de eventos

neuropsiquiátricos em indivíduos em tratamento com DTG e EFV (Ford *et al.*, 2015; Yombi, 2018; Hoffmann & Llibre, 2019; Fernández-Bargiela *et al.*, 2020). Entretanto, o tratamento com DTG parece estar associado a menos eventos adversos neuropsiquiátricos em relação ao EFV (Yombi, 2018; Kanters *et al.*, 2020).

Neste estudo, o tempo médio até a ocorrência da primeira RAM foi diferente segundo o esquema antirretroviral, sendo que indivíduos em uso de DTG apresentaram maior tempo até a ocorrência da primeira RAM em relação aqueles em uso de EFV. Uma possível explicação para isso pode estar relacionada à maior proporção de eventos neuropsiquiátricos dentre os indivíduos em uso de EFV. Como o EFV tem uma alta permeabilidade na barreira hematoencefálica, a toxicidade cerebral contribui para a maior ocorrência de distúrbios neuropsiquiátricos, os quais são frequentemente relatados nos primeiros dias de tratamento (Gutiérrez-Valencia *et al.,* 2009; Bertrand *et al.*, 2021).

Os resultados de estudos prévios são controversos quanto ao efeito do esquema antirretroviral no tempo para desenvolver RAM. Em um estudo de coorte retrospectiva realizado na Etiópia com adultos em TARV foi encontrado resultados semelhantes aos nossos, sendo o esquema antirretroviral basal relacionado a diferenças no tempo para desenvolvimento de RAM (Kibret *et al.*, 2019). Por outro lado, em outro estudo retrospectivo conduzido na Etiópia, não houve associação do esquema antirretroviral com o tempo de ocorrência de RAM (Kindie *et al.*, 2017). Não foram encontrados na literatura estudos que compararam o tempo de sobrevida até o desenvolvimento de RAM entre indivíduos em uso de esquemas contendo DTG e EFV, dificultando a comparação com nossos resultados.

Indivíduos com condições indicadoras de aids no início do tratamento tiveram maior probabilidade de ter RAM em qualquer tempo comparado aos indivíduos sem condições indicadoras de aids. A classificação clínica avançada da infecção pelo HIV no início do tratamento também foi associada em outros estudos com menor tempo para desenvolvimento de RAM (Kindie *et al.*, 2017; Sherfa *et al.*, 2021). Indivíduos com condições indicadoras de aids ou classificação clínica avançada apresentam imunidade comprometida e, por isso, risco aumentado de infecções oportunistas e de uso de múltiplos medicamentos. Por sua vez, o uso de múltiplos medicamentos está associado a maior risco de RAM devido a possibilidade de interações medicamentosas (Mudigubba *et al.*, 2018; Sherfa *et al.*, 2021).

O uso concomitante de outros medicamentos à TARV foi associado à maior risco de RAM em qualquer tempo. Este resultado está de acordo com a literatura (Mudigubba *et al.*, 2018; Siefried *et al*., 2018), uma vez que indivíduos em TARV que fazem o uso de outros medicamentos têm risco aumentado de interações medicamentosas e, por isso maior risco de RAM.

O uso de álcool foi um fator associado a um menor risco de RAM. Uma possível explicação para este achado é que por competir com medicamentos nas ligações a enzimas do citocromo, o etanol pode alterar o metabolismo dos antirretrovirais, o que reduz a concentração plasmática dos antirretrovirais (Kumar *et al.*, 2015) e, consequentemente, pode ser que as reações adversas que o medicamento causaria em uma concentração usual no tratamento do HIV sejam reduzidas também. Além disso, o álcool pode causar toxicidades agudas no organismo, como dor de cabeça e náusea, que geralmente ocorrem após o consumo da substância (Le Daré *et al*, 2019). Alguns desses sintomas são semelhantes às RAM dos antirretrovirais, logo alguns indivíduos que consomem álcool podem atribuir sintomas que seriam RAM a efeitos do álcool, o que consequentemente, pode fazer com que o número de RAM reportadas aos profissionais de saúde seja menor do que a realidade.

O uso do esquema DTG/TDF/3TC foi associado a um menor risco de RAM em relação aos indivíduos em uso de EFV/TDF/3TC. Este achado está de acordo com a literatura (Nickel *et al.*, 2021), uma vez que em um estudo de revisão sistemática que comparou eficácia, segurança e durabilidade do DTG em relação a outros antirretrovirais em indivíduos virgens de tratamento, mostrou que indivíduos em tratamento com DTG tem menor risco de ter eventos adversos (OR=0,6; IC95% 0,3-0,9) comparados aos indivíduos em tratamento com EFV.

Não houve associação entre adesão à TARV e presença de RAM. A adesão foi mantida no modelo final devido à relevância clínica para a avaliação das RAM, pois não foi avaliada a causalidade. A ocorrência de RAM está associada a uma menor chance de adesão (Carvalho *et al*., 2019; Cardoso *et al.*, 2019). A não adesão não é um preditor de RAM, mas uma provável consequência delas.

A toxicidade da TARV é uma questão importante no gerenciamento do tratamento das pessoas vivendo com HIV (Kibret *et al.*, 2019). Indivíduos em tratamento que apresentam

os fatores associados a RAM, descritos neste estudo, devem ser monitorados e avaliados periodicamente para verificar se houve incidência de RAM, especialmente reações de maior gravidade e que incapacitem a realização de tarefas diárias. Assim, com um monitoramento próximo e detecção precoce dos eventos adversos é possível fazer o manejo do tratamento, que inclui ajuste de dose ou troca de um medicamento ou do esquema, sendo possível evitar que o tratamento seja descontinuado pelo indivíduo sem orientações médicas.

As limitações do estudo estão relacionados à utilização de dados secundários, de prontuários clínicos, os quais não foram registrados com a finalidade de pesquisa e, por isso, não há registro de aspectos como gravidade, causalidade e duração da RAM, limitando a avaliação destas características. Além disso, as informações do prontuário geralmente são evoluídas em consultas médicas, que podem ocorrer em um intervalo de tempo maior, o que implica em possível superestimação do tempo até o desenvolvimento de RAM. Este estudo apresenta como principais forças a qualidade da coleta dos dados e a utilização de uma análise estatística robusta para avaliar o tempo até o desenvolvimento de RAM e os fatores associados. Além disso, estudos observacionais que comparam a segurança de esquemas baseados em EFV e em DTG, são escassos na literatura, destacando a originalidade deste estudo. Outro ponto forte é que as RAM foram classificadas de acordo com o MedDRA, o que facilita a comparação dos resultados com outros estudos nacionais e internacionais.

5. Conclusão

Em conclusão, o esquema antirretroviral contendo DTG apresentou melhor perfil de segurança comparado ao esquema contendo EFV em 12 meses de tratamento. Fatores comportamentais e clínicos foram associados à incidência de RAM e devem ser monitorados no gerenciamento do tratamento dos indivíduos vivendo com HIV.

Referências

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2008). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet (London, England), 372(9635), 293–299. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61113-7

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP (2008). Critério de classificação econômica. http://www.abep.org.

Batista, C.J.B, Correa, R. G., Evangelista, L. R., Fleck, K., Silva, L., Renaud, F., Vitoria, M., Doherty, M., & Benzaken, A. S. (2019). The Brazilian experience of implementing the active pharmacovigilance of dolutegravir. Medicine, 98(10), e14828. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014828

Bertrand, L., Velichkovska, M., & Toborek, M. (2021). Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy. Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, 16(1), 74–89. https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x

Cardoso, T. S., Costa, J. O., Reis, E. A., Silveira, M. R., Bonolo, P. F., Santos, S., & Ceccato, M. (2019). Which antiretroviral regimen is associated with higher adherence in Brazil? A comparison of single, multi, and dolutegravir-based regimens. Cadernos de saude publica, 35(9), e00115518. https://doi.org/10.1590/0102-311X00115518

Carvalho, P. P., Barroso, S. M., Coelho, H. C., & Penaforte, F. (2019). Factors associated with antiretroviral therapy adherence in adults: an integrative review of literature. Fatores associados à adesão à Terapia Antirretroviral em adultos: revisão integrativa de literatura. Ciencia & saude coletiva, 24(7), 2543–2555. https://doi.org/10.1590/1413-81232018247.22312017

Centers for Disease Control and Prevention – CDC (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 41(RR-17):1-19 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm

Chowta, M.N., Kamath, P., Ramapuram, J.T., Ashok Shenoy, K., Hadigal S. (2018) Evaluation of Adverse Drug Reaction Profile of Drugs Used as First-Line Antiretroviral Therapy. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 20188095609. https://doi.org/10.1155/2018/8095609

Dai, L., Su, B., Liu, A., Zhang, H., Wu, H., Zhang, T., Shao, Y., Li, J., Ye, J., Bai, S., Guo, X., & Sun, L. (2020). Adverse events in Chinese human immunodeficiency virus (HIV) patients receiving first line antiretroviral therapy. BMC infectious diseases, 20(1), 158. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4878-2

de Oliveira-Filho, A. D., Morisky, D. E., Neves, S. J., Costa, F. A., & de Lyra, D. P., Jr (2014). The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. Research in social & administrative pharmacy: RSAP, 10(3), 554–561. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2013.10.006

Fernández-Bargiela, N., Rotea-Salvo, S., Margusino-Framiñán, L., Balboa-Barreiro, V., Martín-Herranz, I., Castro-Iglesias, Á., Mena-De-Cea, Á., López-Calvo, S., Vázquez-Rodríguez, P., Míguez-Rey, E., & Cid-Silva, P. (2020). Discontinuation due to neuropsychiatric adverse events with efavirenz- and dolutegravir-based antiretroviral therapy: a comparative real-life study. European journal of hospital pharmacy : science and practice, ejhpharm-2020-002374. Advance online publication. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002374

Ford, N., Shubber, Z., Pozniak, A., Vitoria, M., Doherty, M., Kirby, C., & Calmy, A. (2015). Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 69(4), 422–429. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000606

Gutiérrez-Valencia, A., Viciana, P., Palacios, R., Ruiz-Valderas, R., Lozano, F., Terrón, A., Rivero, A., López-Cortés, L. F., & Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (2009). Stepped-dose versus full-dose efavirenz for HIV infection and neuropsychiatric adverse events: a randomized trial. Annals of internal medicine, 151(3), 149–156. https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00127

HIV-CAUSAL Collaboration, Ray, M., Logan, R., Sterne, J. A., Hernández-Díaz, S., Robins, J. M., Sabin, C., Bansi, L., van Sighem, A., de Wolf, F., Costagliola, D., Lanoy, E., Bucher, H. C., von Wyl, V., Esteve, A., Casbona, J., del Amo, J., Moreno, S., Justice, A., Goulet, J., … Hernán, M. A. (2010). The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. AIDS (London, England), 24(1), 123–137. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283324283

Hoffmann, C., & Llibre, J. M. (2019). Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. AIDS reviews, 21(1), 4–10. https://doi.org/10.24875/AIDSRev.19000023

Kanters, S., Vitoria, M., Zoratti, M., Doherty, M., Penazzato, M., Rangaraj, A., Ford, N., Thorlund, K., Anis, P., Karim, M. E., Mofenson, L., Zash, R., Calmy, A., Kredo, T., & Bansback, N. (2020). Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. EClinicalMedicine, 28, 100573. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100573

Kibret, G.D., Ayele, T.A., Tesfahun, A. (2019) Incidence and Predictors of Sever Adverse Drug Reactions Among Patients on Antiretroviral Therapy at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. Research Square. https://doi.org/ 10.21203/rs.2.9264/v2.

Kindie, E., Alamrew Anteneh, Z., & Worku, E. (2017). 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, 12(12), e0189322. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189322

Kumar, S., Rao, P. S., Earla, R., & Kumar, A. (2015). Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 11(3), 343–355. https://doi.org/10.1517/17425255.2015.996546

Le Daré, B., Lagente, V., & Gicquel, T. (2019). Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. Drug metabolism reviews, 51(4), 545–561. https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679169

Maintenance and Support Services Organization- MSSO (2021). Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) v.24.0. http://www.meddramsso.com/

Masenyetse, L. J., Manda, S. O., & Mwambi, H. G. (2015). An assessment of adverse drug reactions among HIV positive patients receiving antiretroviral treatment in South Africa. AIDS research and therapy, 12, 6. https://doi.org/10.1186/s12981-015-0044-0

Mendes, J. C., Bonolo, P. F., Ceccato, M., Costa, J. O., Reis, A., Dos Santos, H., & Silveira, M. R. (2018). Adverse reactions associated with first-line regimens in patient initiating antiretroviral therapy. European journal of clinical pharmacology, 74(8), 1077–1088. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2472-y

Molina, J. M., Clotet, B., van Lunzen, J., Lazzarin, A., Cavassini, M., Henry, K., Kulagin, V., Givens, N., de Oliveira, C. F., Brennan, C., & FLAMINGO study team (2015). Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. The lancet. HIV, 2(4), e127–e136. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2

Mudigubba, M.K., Murthy, M.K., Swaroop, A.M., M. N and Dahiya S. (2018) A systematic review of risk factors of adverse drug reactions in hospitalized patients. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 11(10):25-29. https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27759

Nickel, K., Halfpenny, N., Snedecor, S. J., & Punekar, Y. S. (2021). Correction to: Comparative efficacy, safety and durability of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: an update on a systematic review and network meta-analysis. BMC infectious diseases, 21(1), 340. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06016-8

Patel, D. A., Snedecor, S. J., Tang, W. Y., Sudharshan, L., Lim, J. W., Cuffe, R., Pulgar, S., Gilchrist, K. A., Camejo, R. R., Stephens, J., & Nichols, G. (2014). 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. PloS one, 9(9), e105653. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105653

Pimentel, G. S., Ceccato, M., Costa, J. O., Mendes, J. C., Bonolo, P. F., & Silveira, M. R. (2020). Quality of life in individuals initiating antiretroviral therapy: a cohort study. Revista de saude publica, 54, 146. https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001920

Sherfa, A., Haile, D., Yihune, M., & Sako, S. (2021). Incidence and predictors of Adverse Drug Reaction (ADR) among adult HIV positive patients on anti-retroviral treatment in Arba Minch town public health facilities, southern Ethiopia: A retrospective cohort study, 2020. PloS one, 16(5), e0251763. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251763

Shet, A., Antony, J., Arumugam, K., Kumar Dodderi, S., Rodrigues, R., & DeCosta, A. (2014). Influence of adverse drug reactions on treatment success: prospective cohort analysis of HIV-infected individuals initiating first-line antiretroviral therapy in India. PloS one, 9(3), e91028. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091028

Siefried, K. J., Mao, L., Cysique, L. A., Rule, J., Giles, M. L., Smith, D. E., McMahon, J., Read, T. R., Ooi, C., Tee, B. K., Bloch, M., de Wit, J., Carr, A., & PAART study investigators (2018). Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. AIDS (London, England), 32(1), 35–48. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001685

Taha, H., Das, A., & Das, S. (2015). Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. Infection and drug resistance, 8, 339–352. https://doi.org/10.2147/IDR.S68396

Walmsley, S., Baumgarten, A., Berenguer, J., Felizarta, F., Florence, E., Khuong-Josses, M. A., Kilby, J. M., Lutz, T., Podzamczer, D., Portilla, J., Roth, N., Wong, D., Granier, C., Wynne, B., & Pappa, K. (2015). Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 70(5), 515–519. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000790

World Health Organization - WHO (1972). International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Series WHO 1972, no 498.

World Health Organization - WHO (2020). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Yombi J. C. (2018). Dolutegravir Neuropsychiatric Adverse Events: Specific Drug Effect or Class Effect. AIDS reviews, 20(1), 14–26.

Tabela S1 – Descrição completa das reações adversas a medicamentos classificadas segundo PT e SOC MedDRA registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018.

Reações adversas PT e grupos SOC MedDRA	Total n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Distúrbios psiquiátricos	**149**	**34,4**	**140**	**48,1**	**9**	**6,3**
Insônia	41	9,5	36	12,4	5	3,5
Pesadelo	35	8,1	34	11,7	1	0,7
Sonhos anormais	13	3,0	13	4,5	0	0,0
Ansiedade	7	1,6	6	2,1	1	0,7
Distúrbio do sono	7	1,6	6	2,1	1	0,7
Irritabilidade	5	1,2	4	1,4	1	0,7
Humor deprimido	4	0,9	4	1,4	0	0,0
Inquieto	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Libido diminuída	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Alucinação	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Agitação	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Ataque de pânico	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Ideação suicida	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Fonofobia	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Sono de má qualidade	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Humor alterado	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Apatia	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Perda da libido	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Estado de confusão	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Sintomas neuropsiquiátricos	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Claustrofobia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Transtorno de déficit de atenção-Hiperatividade	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Insônia média	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Ejaculação precoce	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Alucinação, visual	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Bradifrenia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Depressão	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Terror do sono	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Mudança de humor	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Comportamento antissocial	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Nervosismo	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios gastrointestinais	**134**	**30,9**	**105**	**36,1**	**29**	**20,4**
Náusea	45	10,4	35	12,0	10	7,0
Diarreia	34	7,9	28	9,6	6	4,2
Vômito	20	4,6	17	5,8	3	2,1
Dor abdominal superior	11	2,5	8	2,7	3	2,1
Dispepsia	9	2,1	6	2,1	3	2,1

Tabela S1 – Descrição completa das reações adversas a medicamentos classificadas segundo PT e SOC MedDRA registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018. (Continuação)

Reações adversas PT e grupos SOC MedDRA	Total n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Dor abdominal	3	0,7	1	0,3	2	1,4
Ânsia de vômito	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Incômodo epigástrico	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Constipação	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Boca seca	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Hipersecreção salivar	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Odinofagia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Úlcera aftosa	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Hematoquezia	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Glossodinia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios do sistema nervoso	**133**	**30,7**	**109**	**37,5**	**24**	**16,9**
Tontura	50	11,5	45	15,5	5	3,5
Cefaleia	35	8,1	23	7,9	12	8,5
Sonolência	21	4,8	18	6,2	3	2,1
Pré-síncope	9	2,1	9	3,1	0	0,0
Tremor	4	0,9	3	1,0	1	0,7
Distúrbio do paladar	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Perturbação da atenção	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Parestesia	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Amnésia	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Hipoestesia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Hipersonia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Disgeusia	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Tontura postural	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Comprometimento da memória	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Parestesia oral	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Sintoma neurológico	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	**77**	**17,8**	**71**	**24,4**	**6**	**4,2**
Erupção cutânea	24	5,5	24	8,2	0	0,0
Prurido	12	2,8	11	3,8	1	0,7
Hiperidrose	8	1,8	8	2,7	0	0,0
Erupção maculopapular	6	1,4	6	2,1	0	0,0
Alopecia	5	1,2	5	1,7	0	0,0
Erupção cutânea pruriginosa	4	0,9	3	1,0	1	0,7
Urticária	4	0,9	3	1,0	1	0,7
Erupção medicamentosa	3	0,7	2	0,7	1	0,7
Lesão da pele	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Eritema	3	0,7	2	0,7	1	0,7

Tabela S1 – Descrição completa das reações adversas a medicamentos classificadas segundo PT e SOC MedDRA registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018. (Continuação)

Reações adversas PT e grupos SOC MedDRA	Total n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Erupção macular da pele	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Erupção cutânea esfoliativa	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Dermatite acneiforme	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Erupção eritematosa	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	**42**	**9,7**	**39**	**13,4**	**3**	**2,1**
Astenia	10	2,3	9	3,1	1	0,7
Pirexia	7	1,6	6	2,1	1	0,7
Sensação de embriaguez	6	1,4	6	2,1	0	0,0
Mal-estar	5	1,2	4	1,4	1	0,7
Dor	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Fadiga	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Sensação de calor	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Sensação de dor	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Choro	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Calafrios	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Edema periférico	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Dor torácica	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Sensação de alteração da temperatura corporal	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios renais e urinários	**12**	**2,8**	**10**	**3,4**	**2**	**1,4**
Comprometimento renal	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Proteinúria	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Cromatúria	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Lesão renal aguda	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Coluria	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Microalbuminúria	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Albuminúria	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Insuficiência renal	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Disúria	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	**12**	**2,8**	**9**	**3,1**	**3**	**2,1**
Apetite diminuído	10	2,3	8	2,7	2	1,4
Intolerância à gordura	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Hipoglicemia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios oculares	**11**	**2,5**	**9**	**3,1**	**2**	**1,4**
Fotofobia	3	0,7	2	0,7	1	0,7
Visão turva	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Olho seco	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Defeito de campo visual	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Prurido no olho	1	0,2	1	0,3	0	0,0

Tabela S1 – Descrição completa das reações adversas a medicamentos classificadas segundo PT e SOC MedDRA registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018. (Continuação)

Reações adversas PT e grupos SOC MedDRA	Total n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Diplopia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Cegueira transitória	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Edema das pálpebras	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Investigações	**9**	**2,1**	**8**	**2,7**	**1**	**0,7**
Transaminases anormais	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Transaminases aumentadas	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Creatininemia anormal	2	0,5	1	0,3	1	0,7
Enzima hepática anormal	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Albumina na urina	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Bilirrubina no sangue aumentada	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	**7**	**1,6**	**7**	**2,4**	**0**	**0,0**
Tosse	4	0,9	4	1,4	0	0,0
Dispneia	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	**7**	**1,6**	**5**	**1,7**	**2**	**1,4**
Artralgia	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Mialgia	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Fraqueza muscular	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Dor em extremidade	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Espasmos musculares	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios do ouvido e do labirinto	**6**	**1,4**	**5**	**1,7**	**1**	**0,7**
Vertigem	5	1,2	4	1,4	1	0,7
Tinido	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	**6**	**1,4**	**5**	**1,7**	**1**	**0,7**
Neutropenia	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Anemia	1	0,2	0	0,0	1	0,7
Leucopenia	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Anemia normocítica normocrômica	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Hematotoxicidade	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios hepatobiliares	**5**	**1,2**	**5**	**1,7**	**0**	**0,0**
Icterícia	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Icterícia ocular	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Deficiência de secreção biliar	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios vasculares	**4**	**0,9**	**4**	**1,4**	**0**	**0,0**
Hiperemia	3	0,7	3	1,0	0	0,0
Hipotensão	1	0,2	1	0,3	0	0,0

Tabela S1 – Descrição completa das reações adversas a medicamentos classificadas segundo PT e SOC MedDRA registradas em prontuário clínico em 12 meses a partir da primeira dispensação de antirretrovirais, segundo o esquema antirretroviral. Belo Horizonte, Brasil, 2015-2018. (Continuação)

Reações adversas PT e grupos SOC MedDRA	Total n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	**3**	**0,7**	**3**	**1,0**	**0**	**0,0**
Ginecomastia	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Disfunção erétil	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios do sistema imunitário	**2**	**0,5**	**2**	**0,7**	**0**	**0,0**
Hipersensibilidade	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	**1**	**0,2**	**1**	**0,3**	**0**	**0,0**
Queda	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Infecções e infestações	**1**	**0,2**	**1**	**0,3**	**0**	**0,0**
Pústula	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Ignorado	**1**	**0,2**	**1**	**0,3**	**0**	**0,0**
Ignorado	1	0,2	1	0,3	0	0,0

Abreviações: PT: Termo preferido; Grupos SOC (System Organ Classes, Grupos sistémicos); EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Lamivudina 300mg.

6. ARTIGO DE RESULTADOS 3

Reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas e fatores associados em uma coorte de indivíduos iniciando terapia antirretroviral com dolutegravir ou efavirenz em Belo Horizonte, Brasil

Artigo submetido no periódico *Current Medical Research and Opinion* (ANEXO B)

Objetivo: Descrever a incidência de reações adversas a medicamentos (RAMs) neuropsiquiátricas em indivíduos vivendo com HIV que iniciaram terapia antirretroviral (TARV) com esquemas de primeira linha contendo dolutegravir (DTG) ou efavirenz (EFV) e os fatores associados. Métodos: Estudo de coorte prospectivo com indivíduos vivendo com HIV que iniciaram TARV com DTG ou EFV associados à tenofovir desoproxila e lamivudina, em Belo Horizonte (MG). Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados entre setembro/2015 a outubro/2018 em três serviços de assistência especializada ao HIV por meio de entrevistas, prontuários clínicos e sistemas informatizados. A frequência de RAMs neuropsiquiátricas registrada em prontuários clínicos, no período de 12 meses após início do uso de antirretrovirais, foi analisada e os fatores associados analisados por meio de regressão logística binária. Resultados: Dos 433 indivíduos incluídos, 152 (35,1%) apresentaram RAMs neuropsiquiátricas. A densidade de incidência foi de 35,3/100 pessoas-ano. Os indivíduos apresentaram, principalmente, transtornos e perturbações do sono (21,3%), distúrbios neurológicos (13,9%), cefaleias (8,1%) e transtornos e sintomas de ansiedade (3,0%), com maior frequência nos indivíduos em uso de EFV. Menor chance de RAMs neuropsiquiátricas foi associada ao uso de esquema antirretroviral contendo DTG (OR=0,24; IC95% 0,14-0,40) e a presença de sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento (OR=0,57; IC95% 0,37-0,89). Conclusão: A incidência de RAMs neuropsiquiátricas foi elevada nos indivíduos em início de TARV com menor chance para os indivíduos em uso de esquema contendo DTG. O esquema contendo DTG apresentou melhor perfil de segurança para a ocorrência de RAMs neuropsiquiátricas quando comparado ao esquema contendo EFV.

Palavras-Chave: Dolutegravir; Efavirenz, Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Terapia antirretroviral

Introdução

O efavirenz (EFV), antirretroviral da classe dos inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos, é amplamente utilizado no tratamento da infecção pelo HIV e por muitos anos foi recomendado para compor a primeira linha de tratamento em indivíduos iniciando terapia antirretroviral (TARV) nos principais *guidelines* de manejo da infecção

pelo HIV [1]. Apesar do EFV apresentar efetividade na redução da replicação viral, seu uso foi associado a maior frequência de reações adversas a medicamentos (RAM) neurológicas e psiquiátricas, como tontura, distúrbios do sono, depressão, ansiedade e ideação suicida, quando comparado a outros antirretrovirais. Essas reações, geralmente são transitórias e, quando o medicamento é descontinuado, elas desaparecem [2-3].

O uso de EFV como primeira linha de tratamento não é mais recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 2016, devido a sua conhecida toxicidade e ao desenvolvimento de antirretrovirais com melhor perfil de segurança e efetividade [1]. No Brasil, desde 2017, o Ministério da Saúde (MS) passou a recomendar o uso do dolutegravir (DTG), inibidor da transferência da fita da integrase (INSTI) de segunda geração, em associação ao tenofovir desoproxila e lamivudina como primeira linha de tratamento para indivíduos iniciando TARV em substituição ao EFZ. Em casos de contraindicação ao uso de DTG, o EFV tem sido utilizado como alternativa terapêutica [4].

Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) com indivíduos iniciando TARV, foi observado maior probabilidade de alcançar a supressão viral e melhor perfil de segurança em indivíduos em uso de DTG quando comparado àqueles em uso outros antirretrovirais (atazanavir, darunavir, EFV, raltegravir e bictegravir) [5]. Em outra revisão sistemática de ECRs, o uso de DTG foi associado a menor frequência de RAM neuropsiquiátricas quando comparado ao uso de EFV [6]. Em estudos de vida real, RAM neurológicas e psiquiátricas tem sido frequentemente relatadas por indivíduos em uso DTG e outros INSTI [7-9], embora a frequência seja menor quando comparada com aquela observada em indivíduos em uso de EFV [9]. Em estudo de revisão, a maioria das RAM neuropsiquiátricas com o uso de DTG foi classificada como leve ou moderada, exceto em indivíduos com histórico de comprometimento psiquiátrico severo [7].

As características basais de sinais e sintomas de ansiedade e depressão, alterações do sono, ter ensino médio ou renda mais baixa, estar desempregado, ser divorciados e estar em estágios clínicos mais avançados da infecção pelo HIV estiveram associadas a distúrbios neuropsiquiátricos graves em 12 meses de tratamento com EFV [10].

As RAM neuropsiquiátricas são um dos principais fatores para descontinuação da TARV com esquemas contendo EFV ou DTG [2,11]. Portanto, elucidar o perfil de segurança

desses antirretrovirais é relevante para a tomada de decisões de gestores e clínicos. Estudos observacionais comparando dados de segurança, especificamente de RAM neurológicas e psiquiátricas, relacionadas ao uso de EFV e DTG, são escassos. Diante deste contexto, o objetivo com este estudo foi avaliar a incidência de RAM neuropsiquiátricas em PVHIV que iniciaram TARV com esquemas contendo DTG ou EFV e os fatores associados.

Métodos

Estudo de coorte prospectivo com pessoas que vivem com HIV (PVHIV), atendidas em três serviços públicos de assistência especializada ao HIV/aids em Belo Horizonte (MG), que dispensam cerca de 80% de medicamentos antirretrovirais em Belo Horizonte (MG), a capital de um estado brasileiro da região sudeste. Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos, iniciando a TARV ou com até seis meses de tratamento, que não haviam realizado tratamento antirretroviral prévio, em acompanhamento nos serviços de saúde avaliados e que compareceram no serviço de saúde durante o período de recrutamento para entrevistas.

Foram excluídos os indivíduos que não tinham prontuário clínico nos serviços de saúde e aqueles que não iniciaram tratamento com os regimes terapêuticos EFV 600mg /tenofovir desoproxila fumarato 300mg (TDF)/lamivudina (3TC) 300mg (EFV/TDF/3TC) em dose fixa combinada ou DTG 50mg mais a associação TDF 300mg/3TC 300mg (DTG +TDF/3TC), recomendados como primeira linha de tratamento para o HIV no Brasil, durante o período da coleta de dados.

Este estudo integra o Projeto ECOART, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número 31192014.3.0000.5149) e dos serviços de saúde avaliados. Todos os dados foram coletados por uma equipe de farmacêuticos e acadêmicos treinados, após consentimento livre e esclarecido dos participantes, no período de setembro de 2015 a outubro de 2018.

Dados sociodemográficos (sexo, idade, raça/cor da pele autodeclarada, estado civil, escolaridade formal, situação de trabalho, plano de saúde privado, classe econômica), comportamentais/habito de vida (tabagismo, uso de álcool atual e uso de drogas ilícitas na vida) e clínicos (sinais e sintomas de ansiedade ou depressão, adesão à terapia antirretroviral) foram obtidos por meio de uma entrevista basal face-a-face.

Outros dados clínicos (classificação clínica do estágio da doença no início do tratamento, possível fonte de infecção pelo HIV, relato de comorbidades, uso de outros medicamentos não antirretrovirais e registro de RAM neuropsiquiátricas) foram obtidos por meio de coleta em prontuário clínico. Dados do esquema antirretroviral e trocas foram obtidos do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Dados laboratoriais (carga viral e contagem de linfócitos TCD4) foram obtidos do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) ou obtidos dos prontuários clínicos quando não disponíveis no SISCEL.

As RAM descritas no prontuário clínico foram classificadas utilizando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) versão 24.0. MedDRA® é a terminologia médica internacional desenvolvida sob os auspícios do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) [12]. Foram utilizados os níveis termo preferido (Preferred Term, PT), grupo de termos do nível alto (*High Level Group Term*, HLGT) e classe de sistemas de órgãos (*System Organ Class*, SOC) do MedDRA.

A variável dependente foi o registro de RAM neuropsiquiátricas no prontuário clinico, no período de 12 meses após a primeira dispensação de antirretrovirais registrada no SICLOM. Definiu-se como RAM neuropsiquiátrica a ocorrência de reações classificadas nos grupos SOC Doenças do sistema nervoso ou Perturbações do foro psiquiátrico do MedDRA.

A variável classe econômica foi mensurada utilizando critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que avaliam o poder de compra dos indivíduos de acordo com a posse de itens de conforto e a escolaridade do chefe de família [13]. A classe econômica dos indivíduos foi categorizada em alta, intermediária ou baixa. A variável adesão à terapia antirretroviral foi avaliada por meio da *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) adaptada e validada para o português brasileiro. A pontuação da escala MMAS-8 varia de zero a oito, e quanto maior o valor maior a adesão [14]. Os indivíduos com oito pontos foram classificados como aderentes ao tratamento.

A classificação clínica do estágio da doença no início do tratamento foi mensurada utilizando os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adaptados

[15]. A variável sinais ou sintomas de ansiedade e depressão foi mensurada utilizando a Escala Hospitalar de Ansiedade ou Depressão (HADS), que possui 14 itens, sete relacionados à ansiedade e sete relacionados à depressão [16]. Indivíduos com pontuação igual ou superior a oito em algum dos agravos foram classificados com sintomas de ansiedade ou depressão. A HADS é utilizada na triagem de sinais e sintomas de ansiedade e depressão e não deve ser utilizada para fins de diagnóstico de transtornos psiquiátricos.

As características da população foram apresentadas por meio da distribuição de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas, enquanto que para variáveis numéricas contínuas foram apresentadas médias e desvio padrão (DP). As RAM foram apresentadas utilizado o nível *High Level Group Term* (HLGT) do MedDRA, que compreende a um agrupamento de termos, utilizando distribuição de frequências. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

Os fatores associados à ocorrência de RAM neuropsiquiátricas foram avaliados por meio de um modelo de regressão logística multivariado, com apresentação da *odds ratio* (OR), intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p. Todas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,20 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado e retiradas uma a uma até obtenção do modelo final, mantidas as variáveis com valor p menor ou igual a 0,05. A variável adesão à terapia antirretroviral foi mantida no modelo final, mesmo com valor $p<0,05$, devido à relevância clínica para o estudo. O ajuste do modelo foi avaliado por meio do Teste de Hosmer-Lemeshow e a área abaixo da curva ROC. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0.

Resultados

Foram identificados 1.017 indivíduos iniciando a TARV nos três serviços de saúde avaliados, dos quais 501 eram elegíveis. Foram incluídos no estudo 433 indivíduos após 68 exclusões (33 indivíduos recusaram participar do estudo, 26 estavam em uso de outros regimes terapêuticos e nove não tinham prontuário no serviço de saúde).

Na Tabela 1 estão apresentadas as características da população de acordo com os registros de RAM neuropsiquiátricas. Houve registro de RAM neuropsiquiátricas no prontuário clínico de 152 (35,1%) indivíduos. Os indivíduos foram acompanhados por 430,16 pessoas-ano. A densidade de incidência de RAM neuropsiquiátricas nos 12 meses de

acompanhamento foi de 35,3 por 100 pessoas-ano. Os indivíduos com RAM neuropsiquiátricas eram majoritariamente do sexo masculino (80,9%), na faixa etária de 20 a 49 anos (82,3%), média de idade de 34 anos (DP=11,9), sem cônjuges (solteiro/divorciado/viúvo) (81,6%) e de classe econômica intermediária ou alta (82,2%), características semelhantes aos indivíduos que não tiveram registro de RAM neuropsiquiátricas.

Observamos que dentre aqueles indivíduos com RAM neuropsiquiátricas, houve maior proporção de indivíduos que tinham sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento (53,3%), sem comorbidades (55,3%), em uso de outros medicamentos não antirretrovirais (78,3%), assintomáticos no início do tratamento (57,9%) e em uso do esquema contendo EFV (84,9%), conforme apresentado na Tabela 1. As trocas de esquema terapêutico foram mais frequentes entre os indivíduos com RAM (14,5%) quando comparado àqueles que não tiveram registro de RAM neuropsiquiátricas (6,5%) (dados não apresentados em tabela).

Tabela 1 - Características da população do estudo segundo o registro de reações adversas neuropsiquiátricas em prontuário clínico. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433).

Características	RAM neuropsiquiátricas			
	Sim (n=152)		Não (n=281)	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	123	80,9	231	82,2
Feminino	29	19,1	50	17,8
Idade (anos)				
16-19	10	6,6	8	2,8
20-34	79	52,0	156	55,5
35-49	46	30,3	87	31,0
50+	17	11,2	30	10,7
Estado civil				
Solteiro/divorciado/viúvo	124	81,6	224	79,7
Casado/União estável	28	18,4	57	20,3
Raça/cor				
Branca	38	25,0	65	23,1
Preta	35	23,0	64	22,8
Parda	70	46,1	140	49,8
Amarela/indígena	8	5,3	9	3,2
Dados faltantes	1	0,7	3	1,1

Tabela 1 - Características da população do estudo segundo o registro de reações adversas neuropsiquiátricas em prontuário clínico. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433). (Continuação)

Características	RAM neuropsiquiátricas			
	Sim (n=152)		Não (n=281)	
	n	%	n	%
Classe econômica				
Baixa	22	14,5	42	14,9
Intermediária	73	48,0	130	46,3
Alta	52	34,2	103	36,7
Dados faltantes	5	3,3	6	2,1
Escolaridade formal (anos)				
< 9	33	21,7	71	25,3
10-12	60	39,5	111	39,5
13+	58	38,2	99	35,2
Dados faltantes	1	0,7	0	0,0
Emprego formal				
Não	60	39,5	116	41,3
Sim	92	60,5	165	58,7
Tabagismo				
Não fumante	73	48,0	140	49,8
Fumante	40	26,3	77	27,4
Ex-fumante	36	23,7	61	21,7
Dados faltantes	3	2,0	3	1,1
Uso de álcool atual				
Não	56	36,8	92	32,7
Sim	93	61,2	189	67,3
Dados faltantes	3	2,0	0	0,0
Uso de drogas ilícitas na vida				
Não	76	50,0	146	52,0
Sim	75	49,3	135	48,0
Dados faltantes	1	0,7	0	0,0
Sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento				
Não	71	46,7	90	32,0
Sim	81	53,3	191	68,0
Classificação clínica da infecção pelo HIV no início do tratamento				
Assintomático	88	57,9	193	68,7
Sintomático	32	21,1	29	10,3
Condições indicadoras de aids	30	19,7	56	19,9
Dados faltantes	2	1,3	3	1,1
Esquema antirretroviral				
Efavirenz/Tenofovir/Lamivudina	129	84,9	162	57,7
Dolutegravir + Tenofovir/Lamivudina	23	15,1	119	42,3
Adesão à terapia antirretroviral no início do tratamento				
Não	77	50,7	144	51,2
Sim	66	43,4	123	43,8
Dados faltantes	9	5,9	14	5,0

Tabela 1 - Características da população do estudo segundo o registro de reações adversas neuropsiquiátricas em prontuário clínico. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433). (Continuação)

Características	RAM neuropsiquiátricas			
	Sim (n=152)		Não (n=281)	
	n	%	n	%
Relato de comorbidades				
Não	84	55,3	185	65,8
Sim	65	42,8	91	32,4
Dados faltantes	3	2,0	5	1,8
Uso de outros medicamentos não antirretrovirais em 12 meses após o início do tratamento				
Não	33	21,7	97	34,5
Sim	119	78,3	184	65,5
Carga viral (cópias/ml) no início do tratamento				
Até 100 mil	105	69,1	181	64,4
Acima de 100 mil	37	24,3	69	24,6
Dados faltantes	10	6,6	31	11,0
Contagem de linfócitos TCD4 (cél./mm3) no início do tratamento				
< 200	38	25,0	73	26,0
200-500	57	37,5	100	35,6
> 500	48	31,6	81	28,8
Dados faltantes	9	5,9	27	9,6

Abreviações: RAM: reações adversas a medicamentos.

Entre os 152 indivíduos com RAM neuropsiquiátricas, houve o registro de um total de 307 reações (média=2,0 por indivíduo; DP=1,4). Foram relatadas RAM neuropsiquiátricas por 44,3% (129/291) dos indivíduos em uso do esquema contendo EFV e 16,2% (23/142) dos indivíduos em uso do esquema contendo DTG.

Os indivíduos apresentaram maior frequência de transtornos e perturbações do sono (21,3%), distúrbios neurológicos não especificados (NCO) (13,9%) e cefaleias (8,1%). Ao descrever as reações segundo o termo principal (PT) MedDRA, houve maior frequência de tontura (11,6%; n=50), insônia (9,5%; n=41), pesadelo (8,1%; n=35), dor de cabeça (8,1%; n=35) e sonolência (4,9%; n=21) (dados não apresentados em tabela).

Ao comparar os indivíduos, segundo o regime terapêutico em uso, observamos que, em geral, aqueles em uso do esquema contendo EFV apresentaram frequências relativas de RAM neuropsiquiátricas maiores. Apenas em relação à ocorrência de cefaleias, observou-se que os indivíduos em uso de DTG tiveram maior frequência relativa (8,5%) em relação aos indivíduos em uso de EFV (7,9%). A descrição das RAM neuropsiquiátricas está apresentada na Tabela 2. As frequências de tontura (EFV=15,5% e DTG=3,5%), insônia

(EFV=12,4% e DTG=3,5%) e sonhos anormais (EFV=4,5% e DTG=0,0%) foram superiores nos indivíduos em uso de EFV. Houve dois registros de ideação suicida, ambos entre os indivíduos em uso de EFV (dados não apresentados em tabela).

Tabela 2 - Reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas em período de 12 meses após início da terapia antirretroviral, segundo o nível *High Level Group Term* (HLGT) da classificação MedDRA. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433).

RAM neuropsiquiátricas – HLGT	Total (n=433)		Esquema contendo EFV (n=291)		Esquema contendo DTG (n=142)	
	n	%	n	%	n	%
Transtornos e perturbações do sono	92	21,3	82	28,2	10	7,0
Distúrbios neurológicos NCO	60	13,9	54	18,6	6	4,2
Cefaleias	35	8,1	23	7,9	12	8,5
Transtornos e sintomas de ansiedade	13	3,0	12	4,1	1	0,7
Transtornos e perturbações do humor NCO	11	2,5	10	3,4	1	0,7
Transtornos e perturbações do humor deprimido	5	1,2	5	1,7	0	0,0
Perturbações de pensamento e percepção	5	1,2	5	1,7	0	0,0
Distúrbios de comprometimento mental	4	0,9	3	1,0	1	0,7
Disfunções sexuais, perturbações e transtornos de identidade de gênero	4	0,9	4	1,4	0	0,0
Distúrbios do movimento (inclui parkinsonismo)	4	0,9	3	1,0	1	0,7
Comportamentos suicidas e de automutilação NCO	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Transtornos e perturbações cognitivos e de atenção	2	0,5	1	0,3	1	0,7
Perturbações do sono (inclui subtipos)	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Distúrbios psiquiátricos NCO	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Delirium (inclui. confusão)	1	0,2	1	0,3	0	0,0
Transtornos e perturbações de personalidade comportamentais	1	0,2	1	0,3	0	0,0

Abreviações: RAM: reações adversas a medicamentos; HLGT : *High Level Group Term ;*EFV: efavirenz; DTG: dolutegravir; NCO: não especificados

Termos HLGT e respectivos PT incluídos: Transtornos e perturbações do sono: sonolência, insônia, pesadelo, terror do sono, distúrbio do sono, sonhos anormais, sono de má qualidade e insônia média; Distúrbios neurológicos NCO: tontura, pré-síncope, parestesia, distúrbio do paladar, parestesia oral, sintoma neurológico, hipoestesia, disgeusia; Cefaleias: dor de cabeça; Transtornos e sintomas de ansiedade: ansiedade, ataque de pânico, claustrofobia, agitação, fonofobia, nervosismo; Transtornos e perturbações do humor NCO: irritabilidade, inquieto, humor alterado, apatia, mudança de humor; Transtornos e perturbações do humor deprimido: humor deprimido, depressão; Perturbações de pensamento e percepção: bradifrenia, alucinação visual, alucinação; Distúrbios de comprometimento mental: perturbação da atenção, comprometimento da memória, amnésia; Disfunções sexuais, perturbações e transtornos de identidade de gênero: perda da libido, ejaculação precoce, libido diminuída; Distúrbios do movimento (inclui parkinsonismo): tremor; Comportamentos suicidas e de automutilação NCO: ideação suicida; Transtornos e perturbações cognitivos e de atenção: transtorno de déficit de atenção-hiperatividade, tontura postural; Perturbações do sono (inclui subtipos): hipersonia; Distúrbios psiquiátricos NCO: sintomas neuropsiquiátricos; Delirium (inclui. confusão): estado de confusão; Transtornos e perturbações de personalidade comportamentais: comportamento antissocial.

Na análise univariada, indivíduos com sintomas da infecção pelo HIV sem condições indicadoras de aids (valor p=0,002), com relato de comorbidades (valor p= 0,003) e em

uso de outros medicamentos não antirretrovirais (valor p=0,006) apresentaram maior chance de RAM neuropsiquiátricas. Indivíduos com sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento (valor p= 0,003) e em uso do esquema antirretroviral contendo DTG (valor p<0,001) apresentaram menor chance de apresentar RAM neuropsiquiátricas (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas em indivíduos em início da terapia antirretroviral. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433)

Características	n	%	OR	IC95%	Valor p
Sexo					
Masculino	354	81,8	1,00		
Feminino	79	18,2	1,09	0,66-1,81	0,741
Idade dicotomizada pela mediana (anos)					
<33	229	52,9	1,00		
>33	204	47,1	0,83	0,56-1,23	0,352
Idade (anos)	433	100,0	1,00	0,98-1,01	0,670
Estado civil					
Solteiro/divorciado/viúvo	348	80,4	1,00		
Casado/União estável	85	19,6	0,89	0,54-1,47	0,641
Raça/cor					
Branca	103	23,8	1,00		
Preta	99	22,9	0,94	0,53-1,66	0,820
Parda	210	48,5	0,86	0,52-1,40	0,534
Amarela/indígena	17	3,9	1,71	0,56-5,25	0,348
Classe econômica					
Alta	155	35,8	1,00		
Baixa/Intermediária	267	61,7	1,09	0,72-1,66	0,673
Escolaridade formal (anos)					
< 9	104	24,0	1,00		
10-12	171	39,5	1,16	0,69-1,95	0,568
13+	157	36,3	1,26	0,75-2,13	0,387
Emprego formal					
Não	176	40,6	1,00		
Sim	257	59,4	1,08	0,72-1,61	0,715
Tabagismo					
Não fumante	213	49,2	1,00		
Fumante	117	27,0	1,00	0,62-1,60	0,988
Ex-fumante	97	22,4	1,13	0,69-1,87	0,627
Uso de álcool atual					
Não	148	34,2	1,00		
Sim	282	65,1	0,81	0,53-1,22	0,315
Uso de drogas ilícitas na vida					
Não	222	51,3	1,00		
Sim	210	48,5	1,07	0,72-1,59	0,747
Sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento					
Não	161	37,2	1,00		
Sim	272	62,8	0,54	0,36-0,81	0,003

Tabela 3 – Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas em indivíduos em início da terapia antirretroviral. Belo Horizonte, 2015-2018 (n=433) (Continuação)

Características	n	%	OR	IC95%	Valor p
Classificação clínica da infecção pelo HIV no início do tratamento					
Assintomático	281	64,9	1,00		
Sintomático	61	14,1	2,42	1,38-4,25	0,002
Condições indicadoras de aids	86	19,9	1,18	0,71-1,96	0,536
Esquema antirretroviral					
Efavirenz/Tenofovir/Lamivudina	291	67,2	1,00		
Dolutegravir + Tenofovir/Lamivudina	142	32,8	0,24	0,15-0,40	<0,001
Adesão à terapia antirretroviral no início do tratamento					
Não	221	51,0	1,00		
Sim	189	43,6	1,00	0,67-1,51	0,987
Relato de comorbidades					
Não	269	62,1	1,00		
Sim	156	36,0	1,57	1,04-2,37	0,003
Uso de outros medicamentos não antirretrovirais em 12 meses após o início do tratamento					
Não	130	30,0	1,00		
Sim	303	70,0	1,90	1,20-3,00	0,006
Carga viral (cópias/ml) no início do tratamento					
Até 100 mil	286	66,1	1,00		
Acima de 100 mil	106	24,5	0,92	0,58-1,47	0,741
Contagem de linfócitos TCD4 (células/mm3) no início do tratamento					
<200	111	25,6	1,00		
200-500	157	36,3	1,10	0,66-1,82	0,727
>500	129	29,8	1,14	0,67-1,94	0,632

Abreviações: OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%.

Na análise multivariada, indivíduos com a presença de sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento (OR=0,57; IC95%=0,37-0,89; valor p=0,012) e em uso do esquema antirretroviral contendo DTG (OR=0,24; IC95%=0,14-0,40; valor p<0,001) apresentaram menor chance de apresentar RAM neuropsiquiátricas (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores associados à ocorrência de reações adversas a medicamentos neuropsiquiátricas indivíduos em início da terapia antirretroviral. Belo Horizonte, 2015-2018

Características	n	OR	IC95%	Valor p
Sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento				
Não	145	1,00		
Sim	265	0,57	0,37-0,89	0,012
Esquema antirretroviral				
Efavirenz/Tenofovir/Lamivudina	268	1,00		
Dolutegravir + Tenofovir/Lamivudina	142	0,24	0,14-0,40	<0,001
Adesão à terapia antirretroviral no início do tratamento				
Não	221	1,00		
Sim	189	1,15	0,75-1,78	0,517

Abreviações: OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%.
Teste de Hosmer-Lemeshow: X2=0,142; df=2; valor p=0,931;
Área sob a curva ROC=0,682

Discussão

Neste estudo longitudinal com indivíduos iniciando tratamento com esquemas contendo EFV ou DTG foi observada uma elevada incidência de RAM neuropsiquiátricas, sendo mais frequentes transtornos e perturbações do sono, distúrbios neurológicos e cefaleias. As RAM neuropsiquiátricas foram mais frequentes entre indivíduos em uso do esquema contendo EFV. A presença de sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento e o uso do esquema DTG + TDF/3TC foram fatores associados a menor chance de RAM neuropsiquiátricas.

A infecção pelo HIV, além de provocar redução da resposta imune, está associada a distúrbios neurocognitivos em diferentes graus, podendo causar comprometimento neurocognitivo assintomático, leve e demência. A TARV contribui para redução do comprometimento neurocognitivo severo associado ao HIV, embora ainda sejam frequentes casos de comprometimento neurocognitivo leve [17-18]. Em decorrência disso, fármacos com maior capacidade de penetrar no sistema nervoso central (SNC), como DTG e EFV, devem ser priorizados em esquema antirretrovirais [17,19].

Assim como em nosso estudo, ECRs de fase III com indivíduos virgens de tratamento tratados com DTG descrevem baixa frequência de RAM neuropsiquiátricas entre os indivíduos em uso de DTG [20-23]. No estudo SINGLE, cujo comparador foi o EFV, o perfil de segurança do esquema contendo DTG foi melhor, exceto para insônia, que foi mais frequente nos indivíduos em uso de DTG (DTG=17%; EFV=12%) [23].

A frequência de RAM neuropsiquiátricas variou entre os estudos observacionais publicados na literatura. Em uma coorte com 4.041 indivíduos em tratamento com DTG ou raltegravir conduzido na Suíça, a ocorrência de eventos adversos neuropsiquiátricos (EANP) em um ano de tratamento foi muito baixa e mais frequente com DTG (n=33; 1,7%) [24]. Em uma coorte espanhola com 283 indivíduos em tratamento com DTG, 5% dos indivíduos tiveram EANP [8]. Em outro estudo de coorte conduzido na Espanha com 282 indivíduos em uso de esquemas contendo DTG e 148 indivíduos em uso de esquemas contendo EFV, em ambos, os principais eventos adversos foram EANP (DTG=8,2%; EFV= 25,0%, p<0.001) [9].

Em uma revisão sistemática de ECRs [5], que avaliou o uso de terapia tripla com DTG comparada a outras terapias triplas em indivíduos virgens de tratamento, as RAM mais comuns entre indivíduos em uso de DTG foram náusea (11,8%; 250/2110), diarreia (10,6%; 225/2110), distúrbios psiquiátricos (8,6%; 114/1315) e insônia (5,3%; 103/1930), mas não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos comparados. Em uma revisão sistemática e metanálise de ECRs [6], que comparou o uso de esquemas contendo DTG, EFV 400mg e EFV 600mg em indivíduos virgens de tratamento, todos os tratamentos foram comparáveis quando avaliados todos os eventos adversos do tratamento, mas o DTG apresentou uma tendencia a estar associado a menos EANP e a distúrbios do sono.

Em uma revisão sistemática foi demonstrado que cerca de 50% dos indivíduos que iniciaram TARV com EFV apresentaram RAM neuropsiquiátricas, como sonhos vívidos, insônia e alteração de humor. Essas reações geralmente aparecem com um a três dias de tratamento, com pico dos sintomas com sete a 14 dias e na maioria dos casos desaparecem após quatro semanas [3].

Os EANP, tanto para o EFV quanto para o DTG, são transitórios e desaparecem após semanas ou meses de tratamento para a maioria dos indivíduos. Embora com relatos de baixa frequência, as reações neuropsiquiátricas são o principal motivo para descontinuação do tratamento com o uso de DTG [25]. Em um estudo de revisão, a descontinuação por EANP variou de 1,4% a 7,2% nos indivíduos tratados com DTG [7].

Reações adversas neurológicas e psiquiátricas, como pesadelos, insônia, perda de concentração, depressão, ideação suicida e psicoses, são as RAM mais frequentes em

indivíduos usando esquemas com EFV, variando de 40%-60% para manifestações no SNC e 25%-40% para psiquiátricas, sendo ainda as reações adversas neurológicas e psiquiátricas o principal motivo de descontinuação ou troca da TARV [2].

O mecanismo de ação responsável por induzir toxicidade no SNC ainda não está bem estabelecido, tanto para o EFV como para o DTG. A origem biológica da toxicidade no SNC pode ser multifatorial e pode estar relacionado a alterações na função mitocondrial cerebral e bioenergética [2, 25].

O EFV é utilizado para o tratamento do HIV há muitos anos e, por isso, há um amplo conhecimento da neurotoxicidade associada ao uso desse fármaco. O uso deste antirretroviral não é recomendado para indivíduos com doença mental prévia, devido a maior chance de ocorrer RAM neuropsiquiátricas graves que causam risco a vida e que estão associadas a maior chance de não adesão a TARV, como ideação suicida, depressão, transtornos de ansiedade e síndromes psicóticas [2-3]. A presença de história psiquiátrica prévia também foi associada a maior descontinuação do DTG, em um estudo observacional conduzido na Espanha [8].

A presença de sinais e sintomas de ansiedade e depressão no início do tratamento foi um fator associado menor chance de RAM neuropsiquiátricas em nosso estudo. Enquanto que no estudo de coorte, conduzido na China com pessoas iniciando tratamento com EFV, a presença de sinais e sintomas de ansiedade e depressão no início do tratamento (pontuação maior que sete para ansiedade e pontuação maior que sete para depressão na escala HAD) foram fatores preditores associado com EANP (ansiedade e depressão severa) [10]. Embora os resultados sejam contrários aos nossos, deve-se considerar que foram avaliados apenas indivíduos em uso de EFV e que foram avaliados apenas ansiedade e depressão severa como EANP.

Segundo Hoffmann e Llibre [7], muitos indivíduos com EANP não tem condição psiquiátrica prévia. A presença de antecedentes de condições psiquiátricas entre os indivíduos com HIV em tratamento pode dificultar a detecção de potenciais EANP a um determinado medicamento [7]. Assim, indivíduos com sinais e sintomas de ansiedade e depressão prévios ao tratamento, podem não fazer a associação dos novos EANP ao uso do medicamento.

Indivíduos em uso do esquema contendo DTG tiveram menor chance de ter RAM neuropsiquiátricas quando comparadas aos em uso de EFV. Os resultados de alguns estudos indicam que o uso do DTG causa menor frequência de RAM neuropsiquiátricas quando comparado ao EFV [6, 23].

A elevada frequência de RAM neuropsiquiátricas coloca em evidência a necessidade de monitorar de perto o uso de medicamentos com potencial efeito adverso neuropsiquiátrico e a importância clínica de realizar triagem de sinais e sintomas de transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão, para diagnóstico oportuno de doenças psiquiátricas antes de iniciar a TARV com fármacos com potencial efeito neurotóxico.

O uso de esquemas contendo DTG ou EFV provocaram RAM neuropsiquiátricas em indivíduos iniciando TARV, embora a frequência tenha sido menor com DTG. Apesar disso, ambos os fármacos são considerados seguros para o tratamento da infecção pelo HIV. Na prática clínica é importante considerar a toxicidade associada a esses fármacos para a escolha do medicamento que proporcionará um tratamento mais seguro de acordo com as individualidades de cada pessoa, o que implicará também na adesão ao tratamento. Por isso, esses medicamentos devem ser utilizados com cautela em indivíduos com histórico prévio de doenças psiquiátricas e que exerçam profissões que demandem atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas.

Como provável limitação do estudo, consideramos que a utilização de prontuários clínicos como fonte de registro das RAM neuropsiquiátricas podem não conter informações como gravidade e duração das RAM. A não avaliação de diagnósticos de transtornos mentais no início do tratamento também pode representar uma potencial limitação do estudo, pois o HIV também pode causar comprometimento neurocognitivo. O estudo tem como principais forças a alta qualidade da coleta dos dados e a utilização da terminologia MedDRA para classificação das RAM, o que permite a comparação dos resultados com outros estudos. Outro ponto forte do estudo foi a comparação de esquemas que tem o mesmo *backbone* – fármacos associados – o que pode controlar o efeito dos outros antirretrovirais do esquema nas RAM descritas.

Conclusão

A incidência de RAM neuropsiquiátricas foi elevada em indivíduos em início da TARV com menor chance para aqueles em uso de esquemas contendo DTG. Nossos resultados

sugerem que o esquema contendo DTG apresenta melhor perfil de segurança quando comparado ao esquema contendo EFV para a ocorrência de RAM neuropsiquiátricas.

Referências

[1] Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. [Internet] Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2021. [cited 2021 Dec 17] Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593

[2] Apostolova N, Funes HA, Blas-Garcia A, et al. Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. J Antimicrob Chemother. 2015; 70(10):2693-708.

[3] Kenedi CA, Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. AIDS Behav. 2011; 15(8):1803-18.

[4] Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. [citado 2021 Dec 13]. Available from: http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/64484/pcdt_adulto_12_2018_web.pdf?file=1&type=node&id=64484&force=1

[5] Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019; 10;14(9):e0222229.

[6] Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, et al. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. Eclinicalmedicine. 2020; 28:100573.

[7] Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. AIDS Rev. 2019; 21(1):4-10.

[8] Povar-Echeverría M, Comet-Bernad M, Gasso-Sánchez A, et al. Neuropsychiatric adverse effects of dolutegravir in real-life clinical practice. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2021; 39(2):78-82.

[9] Fernández-Bargiela N, Rotea-Salvo S, Margusino-Framiñán L, et al. Discontinuation due to neuropsychiatric adverse events with efavirenz- and dolutegravir-based antiretroviral therapy: a comparative real-life study. European journal of hospital pharmacy: science and practice. 2020; ejhpharm-2020-002374.

[10] Hua W, Wang S, Wang X, et al. Neuropsychiatric Adverse Events During 12 Months of Treatment With Efavirenz in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients in China: A Prospective Cohort Study. Front Psychiatry. 2021; 12:579448.

[11] Nasreddine R, Florence E, Vandercam B, et al. Effectiveness of dolutegravir-based antiretroviral therapy in a real-world setting in a Belgian cohort of 4101 HIV patients. AIDS (London, England). 2020; 34(8), 1151–1159.

[12] Maintenance and Support Services Organization. Medical dictionary for regulatory activities— MSSO MedDRA. V.24.0[Internet]. 2021. [cited 2021 Apr 10] Available from: http://www.meddramsso.com/

[13] Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. Brasil: ABEP. [Internet]. 2008. [cited 2015 Jan 10] Available from: http://www.abep.org

[14] de Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, et al. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. Res Social Adm Pharm. 2014; 10(3):554-61.

[15] 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992; 18;41(RR-17):1-19.

[16] Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HADS) de ansiedade e depressão. Rev. Saúde Pública. 1995; 29(5):359-63.

[17] Brew BJ, Chan P. Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. Current neurology and neuroscience reports. 2014; 14(8), 468.

[18] Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. Nat rev Neurol. 2016; 12(4), 234–248.

[19] Eggers C, Arendt G, Hahn K, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Neurol. 2017; 264(8):1715-1727.

[20] Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet. 2013; 382(9893):700-708.

[21] Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2013; 13(11):927-35.

[22] Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet HIV. 2015; 2(4):e127-36.

[23] Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 70(5):515-9.

[24] Elzi L, Erb S, Furrer H, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. AIDS. 2017; 31(13):1853-1858.

[25] Yombi JC. Dolutegravir Neuropsychiatric Adverse Events: Specific Drug Effect or Class Effect. AIDS Rev. 2018 Jan-Mar;20(1):14-26.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O governo brasileiro tem um importante papel no fornecimento público de medicamentos antirretrovirais no Brasil, contando com um dos maiores programas de dispensação de antirretrovirais e de assistência especializada ao HIV do mundo. Os resultados desta tese fornecem subsídios para conhecimento da incidência de RAM entre indivíduos em uso de esquemas contendo DTG, o tempo médio até a ocorrência e o detalhamento das principais RAM. Esses resultados podem contribuir para aprimorar as práticas de prescrição e utilização deste medicamento, pois o conhecimento prévio de RAM associadas ao DTG e do perfil de segurança desse medicamento, possibilita que médicos prescrevam o medicamento de acordo com as características clínicas dos indivíduos em tratamento e que profissionais de saúde inseridos no cuidado as PVHIV possam orientar sobre possíveis reações adversas aos antirretrovirais e importância da adesão e uso correto para maximizar os benefícios do tratamento antirretroviral.

Apesar do desenvolvimento de antirretrovirais cada vez mais efetivos e com melhor comodidade posológica, a segurança do tratamento antirretroviral é um fator importante e desafiador na prática clínica, que pode impactar muito na adesão ao tratamento e em todo o cuidado dos indivíduos em tratamento. A avaliação continua dos esquemas antirretrovirais disponíveis, com atenção especial em aspectos como adequação às preferências individuais e de estilo de vida e identificação de potenciais problemas de segurança, pode minimizar impactos negativos das RAM e maximizar os benefícios com o tratamento antirretroviral.

Este estudo apresenta informações sobre a segurança de esquemas contendo DTG no Brasil, utilizando diferentes métodos para avaliação das RAM: farmacovigilância ativa e estudos de coorte com dados coletados de prontuário clínico e entrevistas. No estudo 1, utilizando farmacovigilância ativa para coleta das RAM, a frequência de indivíduos em uso de DTG que apresentaram alguma RAM foi de 1,4%, enquanto que no estudo 2, por meio de estudo de coorte prospectivo, observou-se que 28,2% dos indivíduos em uso de DTG tiveram relato de alguma RAM no prontuário clínico. Essa diferença percentual entre os dois estudos pode ser atribuída a uma possível subnotificação de RAM pelos profissionais de saúde no Projeto de Farmacovigilância Ativa do Dolutegravir no Brasil, enquanto que no prontuário clínico geralmente há um maior detalhamento e documentação das informações clínicas obtidas nas consultas com a equipe

multidisciplinar. Outro fator importante a ser considerado é que no estudo 1 foram incluídos indivíduos em uso de DTG, independentemente se início ou troca para DTG, enquanto que no estudo 2 foram incluídos apenas indivíduos virgens de tratamento iniciando TARV com DTG e que, geralmente, as RAM são mais frequentes no início do tratamento, o que pode ter contribuído para a diferença observada.

Nos estudos de coorte com indivíduos iniciando tratamento com esquemas contendo DTG e EFV, associados a TDF/3TC, os indivíduos foram comparados quanto a frequência e tipos de RAM (estudo 2) e de RAM neuropsiquiátricas (estudo 3). O esquema antirretroviral contendo o DTG foi associado a menor risco de RAM e a menor chance de RAM neuropsiquiátrica, sugerindo melhor perfil de segurança do esquema contendo DTG quando comparado ao EFV. Outros fatores comportamentais e clínicos, como uso de álcool, uso concomitante de outros medicamentos e presença de sinais e sintomas de ansiedade e depressão também foram associados à RAM e precisam ser monitorados pela equipe multidisciplinar.

Com a ampliação do uso do DTG como primeira linha de tratamento para PVHIV iniciando TARV, espera-se que o número de pessoas em uso do DTG aumente consideravelmente nos próximos anos. Os resultados obtidos podem contribuir para o planejamento e o gerenciamento de intervenções com foco na prevenção de RAM graves com o DTG e na redução de riscos relacionados ao manejo da infecção pelo HIV.

A intensificação da monitorização de aspectos clínicos e comportamentais dos indivíduos em tratamento, além de investimentos na capacitação dos profissionais para fortalecer o relacionamento com os pacientes são importantes para a identificação precoce de RAM e consequentemente na atuação da equipe multidisciplinar para minimizar os impactos das RAM na qualidade de vida dos indivíduos e na adesão ao tratamento antirretroviral. A segurança e a efetividade dos medicamentos antirretrovirais são fundamentais para alcançar supressão viral e consequentemente redução na morbidade e mortalidade relacionadas à infecção pelo HIV.

Estudos farmacoepidemiológicos relativos à segurança são importantes para conhecer o perfil de segurança do medicamento na vida real, e contribuem para minimizar danos aos indivíduos em tratamento. Para investigações futuras, são necessários estudos para monitorar a segurança do DTG em longo prazo, e um detalhamento da frequência de descontinuação do medicamento devido a RAM, tanto em indivíduos virgens como em

indivíduos em tratamento que trocaram para esquema contendo o DTG. Além disso, com relatos de potenciais problemas de segurança na gravidez, é necessário maior aprofundamento dos estudos que avaliam a segurança do DTG em mulheres vivendo com HIV com potencial reprodutivo.

8. CONCLUSÃO

No Brasil, a frequência de RAM notificadas no Projeto de Farmacovigilância Ativa do Dolutegravir 50 mg foi muito baixa, sendo notificados casos de má formação do tubo neural e de RAM neuropsiquiátricas graves. Já nas coortes com indivíduos que iniciaram tratamento em uso de esquema contendo DTG ou EFV em Belo Horizonte, capital de Minas Gerais, cerca da metade dos indivíduos apresentaram pelo menos uma RAM nos 12 primeiros meses após iniciar TARV, enquanto que cerca de um terço apresentaram RAM neuropsiquiátricas. Nos estudos 1 e 2, as principais RAM notificadas entre os indivíduos em uso do esquema contendo DTG foram gastrointestinais, neurológicas e psiquiátricas.

Nos estudos de coorte com indivíduos iniciando TARV, observamos maior ocorrência de RAM entre indivíduos que iniciaram tratamento com o esquema contendo EFV e que usar o esquema contendo DTG associado a tenofovir desoproxila fumarato e lamivudina foi fator associado a menor chance de RAM e de RAM neuropsiquiátricas, quando comparado ao esquema contendo EFV. Esses resultados são importantes para mostrar que a ampliação do uso do DTG como primeira linha de tratamento, em substituição ao EFV, foi uma estratégia importante do Ministério da Saúde para otimizar o tratamento antirretroviral no Brasil, devido ao melhor perfil de segurança do DTG.

Além do esquema antirretroviral, o uso de medicamentos não antirretrovirais concomitantemente a TARV e não usar álcool, foram associados a ocorrência de RAM, enquanto que a presença de sinais e sintomas de ansiedade ou depressão no início do tratamento foi associada a menor chance de RAM neuropsiquiátricas.

Em suma, os resultados dos estudos sugerem boa tolerabilidade e segurança dos esquemas contendo DTG na prática clínica, especialmente quando comparado ao esquema contendo EFV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA - ABEP. **Critério de Classificação Econômica Brasil.** 2008. Disponível em: < http://www.abep.org/>.

ACURCIO, F.A. *et al*. Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. **Rev. Esp. Salud Publica**, Madrid , v. 80, n. 1, p. 41-54, feb. 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **VigiMed**. 2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/vigimed/ Acesso em: 07 jun. 2020.

ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet**, v.26, n. 372, p. 293-9, jul. 2008.

ALBANO J, *et al*. Integrase Inhibitor Exposure and CNS and Neural Tube Defects: Data from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR). **Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**. (July 2018):2026, 2018.

ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v.2, n.4, a007161, 2012.

ASTUVILCA, J. *et al*. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, Lima, v. 24, n. 3, p. 218-224, jul. 2007.

BAPTISTA, C. J. *et al*. HIV prevalence, knowledge, attitudes, and practices among polydrug users in Brazil: a biological survey using respondent driven sampling. **AIDS Behav,** v. 22, n.7, p. 2089-2103, 2018.

BATISTA, C. J. B *et al*. The Brazilian experience of implementing the active pharmacovigilance of dolutegravir. **Medicine** (Baltimore), v. 98, n. 10, p. e14828, 1 mar. 2019.

BERTRAND, L. *et al*. Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy. **Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology**, v. 16, n. 1, p. 74–89, 2021.

BONOLO, P. D. F. *et al*. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. In: (Ed.). **AIDS: An Official International AIDS Society Journal**, England, v.19, n.4, p. S5-S13, Out. 2005. Acesso em 24 mar. 2017.

BOTEGA, N. J. *et al*. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação da escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev. Saude Publica**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 355-363, Out. 1995.

BOURGI, K. *et al*. Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v.70, n. 7, p.1267–1274, April 2020.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n. 9.313 de 13 de novembro 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo. Brasília: Ministério da Saúde, 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9313.htm. Acesso em: 10 maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa nº 007/2017-DDAHV/SVS/MS. Retificação da nota informativa nº 096 de 2016-72 DDAHV/SVS/MS, que atualiza os esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e indicações de uso ampliado de dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV) a partir de 2017. **Legislação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-0072017-ddahv-svs-ms. Acesso em: 08maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício circular nº 73/2017 DIAHV/SVS/MS - Farmacovigilância do antirretroviral Dolutegravir (DTG) 50 mg. **Legislação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. Disponível em: http://azt.aids.gov.br/documentos/Of%C3%ADcio%20circular%2073_2017%20-%20Farmacovigil%C3%A2ncia%20do%20DTG%2050mg.pdf. Acesso em: 15 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.**

Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos Acesso em: 16 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício circular Nº 47/2019/CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfecção tuberculose e HIV em uso de rifampicina. **Legislação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: http://www.aids.gov.br/en/node/67113. Acesso em: 08 maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício circular Nº 3/2020/CGAHV/.DCCI/SVS/MS – Atualização das recomendações sobre a coadministração de dolutegravir (DTG) e medicamentos com potencial interação. **Legislação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/oficio-circular-no-32020cgahvdccisvsms. Acesso em: 08 maio 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Sistemas de informação. **Sistema de Controle Logístico de Medicamentos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom. Acesso em: 09 mar. 2020

BRASIL, Ministério da Saúde. Sistemas de informação. **Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020c. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/sistema-de-informacao/sistema-de-controle-de-exames-laboratoriais-da-rede-nacional-de-contagem-de. Acesso em: 09 Mar. 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Relatório de monitoramento clínico do HIV 2020 [recurso eletrônico].** Brasília : Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_monitoramento_clinico_hiv_2020.pdf. Acesso em 19 Abr. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS.** Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Disponível em http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hivaids-2021 . Acesso em: 19 Abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. NOTA INFORMATIVA Nº 1/2022-CGIST/DCCI/SVS/MS – Dispõe sobre as recomendações do uso de dolutegravir em gestantes independentemente da idade gestacional e mulheres vivendo com HIV em idade fértil, com intenção de engravidar. **Legislação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-12022-cgistdccisvsms. Acesso em: 17 Jun 2022.

BROWN *et al.*, 1999

CAHN, P., *et al*. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. **Lancet (London, England)**, v. 393, n. 10167, p. 143–155, 2019.

CARDOSO, T. S. *et al*. Which antiretroviral regimen is associated with higher adherence in Brazil? A comparison of single, multi, and dolutegravir-based regimens. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 9, e00115518, 2019.

1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports.** v. 41(RR-17), p.1-19, 1992.

CECCATO, M. G. B. *et al*. **Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. Braz J MedBiol Res**, Ribeirão Preto, v.44, n.11, p. 1177-1183, nov. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2011001100015>. Acesso em: 20 mar. 2018.

CELSENTRI 300 MG – GlaxoSmithKline Brasil Ltda. **Bula do medicamento**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp# .Acesso em: 02 ago. 2020

CICCONI, P. *et al.* Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. **HIV Medicine**, v.11, n.2, p.104–113, fev. 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/26791283>. Acesso em: 15 mar. 2020.

COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **N Engl J Med**, v. 365, n. 6, p. 493–505, 2011.

COSTA, J. O. *et al.* Health-related quality of life among HIV-infected patients initiating treatment in Brazil in the single-tablet regimen era. **AIDS Care,** v.31, n.5, p. 572-581, 2019.

COTTRELL, M. L. *et al*. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. **Clinical pharmacokinetics**, v. 52, n. 11, p. 981–994, 2013.

CUZIN, L. *et al*. Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 3, p. 754–760, 1 mar. 2019.

DE BOER, M. G. J. *et al.* Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. **AIDS**, v.30, n.18, p.2831-2834, 2016.

EPIVIR 150 MG – GlaxoSmithKline Brasil Ltda. **Bula do medicamento**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp# .Acesso em: 02 ago. 2020

GOULD, J. B. Vital records for quality improvement. **Pediatrics**, v. 103 (1 Suppl E), p.278-90, 1999.

HARE, S. *et al*. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). **Molecular pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 565–572, 2011.

HEESTERMANS, T. *et al*. Determinants of adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. **BMJ Glob Health**, 2016;1:e000125. doi:10.1136/bmjgh-2016-000125.

HILL, A.; WATERS, L.; POZNIAK, A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? **Journal of virus eradication**, v.5, n.1, p.41–43, 2019.

HOFFMANN, C. *et al.* Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. **HIV Medicine**, v. 18, n. 1, 2017.

HOGAN, W. R.; WAGNER, M. M. Accuracy of Data in Computer-based Patient Records. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v.4, n.5, p. 342–355, 1997. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9292840/. Acesso em: 25 jun. 2020. , 1997.

IBM CORP. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

KANDEL, C. E.; WALMSLEY, S. L. Dolutegravir – A review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug Design, Development and Therapy**.v.9; p.3547–3555; 2015.

KERR, L. *et al.* HIV prevalence among men who have sex with men in Brazil: results of the 2nd national survey using respondent-driven sampling. **Medicine** (Baltimore), v.97, 1S Suppl 1, p.S9-S15, 2018.

LETENDRE S. *et al*. Distribution and antiviral activity in cerebrospinal fluid (CSF) of the integrase inhibitor, dolutegravir (DTG): ING116070 week 16 results. **20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**; abstract no. 178LB plus poster, Atlanta (GA), 2013.

LLIBRE, J. M. *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10123, p. 839–849, 2018.

MARGOLIS, A. M. *et al.* Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. **J Med Toxicol**, v. 10, n.1, p.26-39, 2014.

MBHELE, N.; CHIMUKANGARA, B.; GORDON, M. HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: a review of current drugs, recent advances and drug resistance. **Int J Antimicrob Agents**, v. 57, n. 5, p.106343, 2021. doi:10.1016/j.ijantimicag.2021.106343

MENARD, A. *et al*. Dolutegravir and weight gain. **AIDS**, v.31, n.10, p.1499-1500, 2017.

MENDES, J. C. *et al.* Adverse reactions associated with first-line regimens in patient initiating antiretroviral therapy. **European Journal of Clinical Pharmacology,** p.1-12, may 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740676. Acesso em: 11 jun. 2020.

MENEZES DE PÁDUA, C. A. *et al.* High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. **Braz J MedBiol Res**, Ribeirão Preto, v.39, n.4, p.495-505, abr. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2006000400010&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 04 mar. 2020.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Coordenação de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico Mineiro - Análise Epidemiológica de HIV/AIDS: Panorama do ano de 2020.** Belo Horizonte: Coordenação Estadual de IST/AIDS e Hepatites Virais; 2021.

MOLINA, J. M. *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. **The Lancet HIV**, v.2, n.4, e127-362015, 2015.

MONEY D, *et al*. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. (May 2018):1–8, 2019.

MSSO MEDDRA. Maintenance and Support Services Organization. Medical dictionary for regulatory activities—MedDRA v.23.0, 2020. Disponível em: http://www.meddramsso.com/ Acesso em: 09 Março 2020

MSSO MEDDRA. Maintenance and Support Services Organization. Medical dictionary for regulatory activities—MedDRA v.24.0, 2021. Disponível em: http://www.meddramsso.com/ Acesso em: 09 Abril 2021

MUSSÁ, M. *et al.* Protocol for active safety monitoring of a cohort of patients using a dolutegravir-based antiretroviral regimen in Mozambique. **BMJ Open,** v. 11, p.e050671, 2021.

NEMES, M. I. B. *et al*. Avaliação de serviços de assistência ambulatorial em aids, Brasil: estudo comparativo 2001/2007. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 137-146, 2013.

OLIVEIRA-FILHO A. D. *et al*. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. **Res Social AdmPharm,** v.10, n.3, p. 554–561, may-jun. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268603>. Acesso em: 10 maio 2018. doi: 10.1016/j.sapharm.2013.10.006

PALELLA, F. J. *et al*. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **JAcquir ImmuneDeficSyndr**, v.43, n.1, p. 27–34, set. 2006. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16878047 .Acesso em: 03 abril 2020.

PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. **Lancet**, v.393, p.2428-38, 2019.

PATEL, D. A. *et al.* 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. **PLoS ONE,** v. 9, n. 9, 4 set. 2014.

PENNA-BRAGA, L. *et al*. Incidence and Predictors of Antiretroviral Treatment Modification in HIV-Infected Adults: A Brazilian Historical Cohort from 2001 to 2010. **Journal of tropical medicine,** v. 2017; 2017.

PEREIRA, G.F.M. *et al*. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. **The lancet HIV,** v. 8, n.1, e33-e41, 2021.

PIMENTEL, G. S. *et al*. Qualidade de vida em indivíduos iniciando a terapia antirretroviral: um estudo de coorte. **Rev. Saúde Pública**, v. 54, p. 146, 2020. doi:10.11606/s1518-8787.2020054001920

POVAR-ECHEVERRÍA M. *et al*. Neuropsychiatric adverse effects of dolutegravir in real-life clinical practice. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, S0213-005X (20), p.30052-5, mar. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234251/. Acesso em 10 jun. 2020.

PREZISTA – Janssen Cilag Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp# .Acesso em: 02 ago. 2020

R CORE TEAM (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL http://www.R-project.org/

RAY, M. *et al.* The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. **AIDS**, v. 24, p. 123-137, 2010.

ROMERO, D.E.; DA CUNHA, C. B. Avaliação da qualidade das variáveis sócio-econômicas e demográficas dos óbitos de crianças menores de um ano registrados no Sistema de Informaç ões sobre Mortalidade do Brasil (1996/2001). **Cadernos de Saude Publica**, v. 22, n. 3, p. 673–684, mar. 2006.

SHET, A. *et al*. Influence of Adverse Drug Reactions on Treatment Success: Prospective Cohort Analysis of HIV-Infected Individuals Initiating First-Line Antiretroviral Therapy in India. **PLoSOne**, v. 9, n. 3, e91028, mar. 2014. Disponível em: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091028 . Acesso em: 10 abr. 2020.

SHIGDEL, R. *et al*. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients in Kathmandu District, Nepal. **Dovepress: HIV/AIDS – Research and Palliative Care**. 2014. v.6. p. 109 – 116.

SOUZA, S. J. *et al*. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, p. 186-198, 2013.

SOUZA, C. R. de *et al*. Alterações no índice de massa corporal: Coorte em indivíduos em uso de dolutegravir. **Research, Society and Development**, *[S. l.]*, v. 10, n. 16, p. e65101623189, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i16.23189. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23189. Acesso em: 19 apr. 2022.

SRINIVASA, S.; GRINSPOON, S. K. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. **European J. of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies**, v. 170, n. 5, p.185–202, 2014.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Factors associated with HIV infection among female sex workers in Brazil. **Medicine** (Baltimore), v.97, 1S Suppl 1, p.S54–S61, may 2018.

TADESSE, W. T. *et al.* Self-reported adverse drug reactions and their influence on highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: a cross sectional study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v.15, p.32, jun. 2014.

TIVICAY 50 MG – GlaxoSmithKline Brasil Ltda. **Bula do medicamento**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp# .Acesso em: 16 mar. 2020

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **UNAIDS data 2021**. Geneva: UNAIDS; 2021. Disponível em:

https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data. Acesso em: 019 abr. 2022.

VAN DE VEN N. S. *et al*. Analysis of Pharmacovigilance Databases for Dolutegravir Safety in Pregnancy. **Clin Infect Dis**, v.70, n.12, p.2599-2606, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595301/. Acesso em: 05 jul.2020.

VIREAD 300 MG – Gilead Sciences Farmaceutica Do Brasil Ltda. **Bula do medicamento.** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp# . Acesso em: 02 ago. 2020

WALMSLEY, S. *et al.* Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: Week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.70, n.5, p.515-9, dec. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262777/. Acesso em 07 jul. 2020.

WELLER, S. *et al*. Pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-seronegative subjects with severe renal impairment. **European journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 1, p. 29–35, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The Importance of Pharmacovigilance Safety Monitoring of Medicinal Products**. Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/. Acesso em: 16 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens.** Geneva: World Health Organization, 2019. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1. Acesso em: 17 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020.** Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Geneva: World Health Organization, 2020a. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ . Acesso em: 09 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Uppsala Monitoring Centre. **VigiAccess**. Geneva: World Health Organization, 2020b. Disponível em: http://www. vigiaccess.org/. Acesso em: 12 maio 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Uppsala Monitoring Centre. **Vigibase.** Geneva: World Health Organization, 2020c. Disponível em: https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/. Acesso em: 25 abr. 2020

ZASH, R. *et al*. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. **N Engl J Med**, v.381; p.827–840, 2019.

ZASH, R. *et al*. Update on neural tube defects with antiretoviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. **IAS 2021, abstract book**. Abstract PEBLB14, 2021.

ZIAGENAVIR 300 MG – Glaxosmithkline Brasil Ltda. Bula do medicamento. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp# . Acesso em: 02 ago. 2020

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand**, Aalborg, v. 67, n. 6, p.370-376, Jun. 1983.

ANEXO A - Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg

1 - Nome Completo do Usuário - Civil			2 – Prontuário
3 - Nome Social		4 – CPF	
5 – Data de Nascimento	6 – Nome da Mãe		

7 – Houve suspeita de ocorrência de reação adversa após o início do uso do esquema de tratamento contendo o Dolutegravir?

☐ Sim ☐ Não

☐ Após orientação farmacêutica sobre a importância das informações para o acompanhamento do paciente, ele se negou a responder.

8 – Qual(is) a(s) reação(ões) adversa(s) apresentada(s) pelo paciente e qual(is) a(s) data(s) de início de cada reação? Relate o(s) sintoma(s) não desejável(is) apresentado(s) após a utilização do esquema de tratamento contendo Dolutegravir.

Reação Adversa	Data aproximada do início da reação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	Data aproximada do fim da reação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	Reação persistente?
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não

9 – Gravidade da reação adversa:

☐ A reação pôs em perigo a vida do paciente

☐ A reação causou a hospitalização do paciente

☐ A reação prolongou o tempo de hospitalização do paciente

☐ A reação provocou incapacidade persistente ou grave

☐ A reação não provocou nenhuma das consequências anteriores, mas foi considerada grave

☐ A reação não foi grave

10 – Dados clínicos prévios ao uso do DTG: Marque as doenças apresentadas pelo paciente:

☐ Diabetes
☐ Doença cardiovascular
☐ Coinfectado Hepatite B
☐ Coinfectado Hepatite C
☐ Insuficiência Renal (aguda ou crônica)
☐ Insuficiência hepática
☐ Doença Mental
☐ Outras. Citar:

11 – Considerando que a Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIR) ocorre em pacientes com infecção pelo HIV que iniciaram terapia antirretroviral (TARV), e que a definição de caso de SIR inclui a ocorrência de resposta virológica e deteorização clínica por condição infecciosa ou inflamatória após o início de TARV, associado a sintomas que não possam ser explicados por outra infecção ou neoplasia, falha de tratamento para infecção oportunista, reação adversa a fármacos ou falta de adesão a TARV ou tratamento para tuberculose. A apresentação clínica da SIR pode ser de dois tipos: a primeira é chamada de SIR desmascarada, por se caracterizar por infecção oportunista oculta e subclínica e com patógeno geralmente detectável; a segunda é chamada de SIR paradoxal e se caracteriza por recrudescência ou relapso de infecção tratada com sucesso anteriormente e marcada ativação imune induzida por antígeno com nenhum ou poucos patógenos detectáveis. Clinicamente pode se expressar por aparecimento ou aumento de linfonodos, febre, perda de peso, piora de sintomas respiratórios e radiológicos. O paciente apresentou alguma reação característica de SIR? Se sim descrever quais as manifestações clínicas:

Manifestação clínica de SIR	Data aproximada do início da manifestação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	Data aproximada do fim da manifestação (Informar DD/MM/AA ou pelomenos MM/AA)	Reação persistente?
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não
			☐ Sim ☐ Não

12 – Doença oportunista prévia exacerbada após o início do uso de DTG? ☐ Sim ☐ Não

Caso a resposta seja SIM, marcar e/ou descrever qual(is):

☐ Candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
☐ Infecção por Citomegalovírus (CMV);
☐ Herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermátomo;
☐ Criptococose extra-pulmonar;
☐ Pneumonia
☐ Toxoplasmose cerebral
☐ Sarcoma de Kaposi
☐ Tuberculose
☐ Tuberculose atípica
☐ Outras:

13 - Doença oportunista em atividade? ☐ Sim ☐ Não

Caso a resposta seja SIM, marcar e/ou descrever qual(is):

☐ Candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
☐ Infecção por Citomegalovírus (CMV);
☐ Herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermátomo;
☐ Criptococose extra-pulmonar;
☐ Pneumonia
☐ Toxoplasmose cerebral
☐ Sarcoma de Kaposi
☐ Tuberculose
☐ Tuberculose atípica
☐ Outras:

14 – Outros medicamentos utilizados durante o uso do esquema contendo Dolutegravir. Citar os outros medicamentos utilizados pelo paciente inclusive fitoterápicos, polivitamínicos (não citar ARV):

O questionário foi preenchido pelo (a):

☐ Farmacêutico ou outro profissional da UDM no momento da dispensação, após entrevista do paciente.
☐ Próprio paciente - no momento da retirada do medicamento o paciente trouxe o questionário preenchido por ele ou familiar.
☐ Médico durante a consulta do paciente.
☐ Enfermeira do serviço ao qual o paciente está vinculado.

ANEXO B – Comprovante de Submissão do Estudo 3

Current Medical Research & Opinion

Preview

From: mithi.ahmed@tandf.co.uk

To: jullye@ufmg.br, mgbceccato@gmail.com, amreis@outlook.com, michelinerosa@gmail.com

CC:

Subject: CMRO-2022-ST-0139 - your paper enters peer review

Body: 25-Feb-2022

CMRO-2022-ST-0139 - Neuropsychiatric adverse drug reactions and associated factors in a cohort of individuals starting dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral therapy in Belo Horizonte, Brazil

Dear Dr Mendes,

Thank you for choosing Current Medical Research & Opinion for the publication of your manuscript. We can confirm that we have received your manuscript submission on 22-Feb-2022. The Editorial Office has determined that your manuscript will be given full consideration for publication and can move forward into our peer review process.

As you have selected our Standard Track priority publication service, you can expect to receive a peer review report within the next 8 weeks. You can view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to http://mc.manuscriptcentral.com/cmro.

Please mention the above manuscript ID number in all future correspondence. If there are any changes in your contact information, please log in to Manuscript Central at http://mc.manuscriptcentral.com/cmro and edit your user details as appropriate.

Again, thank you for your submission to Current Medical Research & Opinion. I look forward to working with you further.

Sincerely,

Mithi Ahmed
Executive Editor
Current Medical Research & Opinion
Mithi.Ahmed@tandf.co.uk

Date Sent: 25-Feb-2022

APÊNDICE A – Formulário de Coleta de Prontuário Clínico

PRONTUÁRIO

Coleta elegível para os projetos: ☐**LINKAGE E RETENTION** ☐ **CUSTO EFETIVIDADE**

Local: 1. ☐ HEM 2. ☐ CTA/SAE Sagrada Família 3. ☐ CTR Dip Orestes Diniz

Data de Coleta: ___/___/____ Responsável: _____

Fonte : ☐ Sigh ☐ Prontuário físico

Data de Coleta: ___/___/____ Responsável: _____

Fonte : ☐ Sigh ☐ Prontuário físico

Data de Coleta: ___/___/____ Responsável: _____

Fonte : ☐ Sigh ☐ Prontuário físico

Digitado por: _____ **Data:**___/___/____

Cadastro inicial do paciente:

Sexo: 1.☐ F 2.☐ M

Data de nascimento: _____/_____/_____

Município de residência: 9.☐ IGN

Escolaridade: 9.☐ IGN

Ocupação: 9.☐ IGN

Está trabalhando: 1. ☐ SIM 2. ☐ NÃO 9. ☐ IGN

Cor: 1.☐ Branca 2.☐ Preta 3.☐ Amarela 4.☐Parda 5.☐ Indígena 9.☐ IGN

Estado civil: 1.☐ Solteiro(a) 2.☐ Casado(a)/União 3.☐ separado(a) 4.☐ Viúvo(a) 9.☐ IGN

Filhos: 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Parte 1 – História Pregressa

Possíveis fontes de infecção	Sim	Não	IGN
1.1. Hemofílico.....	1	2	9
1.2. Transfusão (inc. hemodiálise).....	1	2	9
1.3. Relação sexual c/ infectado HIV.....	1	2	9
1.4 Relação sexual com homens.....	1	2	9
1.5 Relação sexual com mulheres.....	1	2	9
1.6. Uso de drogas injetáveis.....	1	2	9
1.7. Uso compartilhado de seringa.....	1	2	9
1.8. Ocupacional.....			
1.9. Vertical.....			
1.10. Outro			

Se sim: ☐ Promiscuidade ☐ Sexo sem proteção

1.11. Parceiro fixo

1. ☐ Sim Se sim, período em meses: _____ 2.☐ Não 9.☐ IGN

1.12. Parceiros eventuais

1. ☐ Sim Se sim, período em meses: _____ 2.☐ Não 9.☐ IGN

1.13. Uso de substâncias na vida

Tabaco 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Álcool 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Maconha 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Cocaína 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Crack 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Outras: 1. ☐ Sim Se sim, Qual: _____
2.☐ Não 9.☐ IGN

1.14. Uso de substância atualmente (em qualquer momento do acompanhamento)

Tabaco 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Álcool 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Maconha 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Cocaína 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Crack 1. ☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Outras: 1. ☐ Sim Se sim, Qual: _____
2.☐ Não 9.☐ IGN

1.15. Registro de doença mental

1.☐ Sim (especificar): _____

2.☐ Não 9.☐ IGN

1.16. Data da PRIMEIRA consulta com infectologista no serviço, relacionado ao cuidado HIV:

_____/_____/_____ [ ] IGN ☐ Internado ☐ H. Dia ☐ Amb

1.17. Data do PRIMEIRO exame POSITIVO (exame diagnóstico) para o HIV

_____/_____/_____ [ ] IGN ☐ Teste rápido ☐ Laboratorial ☐ IGN

1.18. Data da PRIMEIRA prescrição de TARV:

_____/_____/_____ [ ] IGN ☐ Internado ☐ H. Dia ☐ Amb

1.19. TARV prescrita na primeira prescrição(escrever por extenso os medicamentos prescritos)

_____

1.20. Número de internações no ano anterior à PRIMEIRA consulta relacionada ao cuidado HIV:

☐0 ☐1 ☐2 ou 3 ☐Mais de 3 9.☐ IGN

Local: ☐ HEM ☐ Se outro. Qual: _____

1.21. Exame CD4 no diagnóstico

Data: ___/____/____ 9.☐ IGN Absoluto: _____ Relativo:_____%

1.22. Exame de Carga Viral no diagnóstico

Data: ____/____/____ 9.☐ IGN Cópias/mL: _____

Log: ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣ ␣

1.23. Paciente foi acompanhado (vinculado e/ ou retido) em outro serviço OU período anterior a março de 2015 no HEM/ CTR/ CTA- SF de atendimento HIV a nível ambulatorial

Data 1ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 2ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 3ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 4ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 5ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 6ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 7ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 8ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 9ª consulta : _____/_____/_____ ☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 10ª consulta : _____/_____/_____☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 11ª consulta : _____/_____/_____☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 12ª consulta : _____/_____/_____☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 13ª consulta : _____/_____/_____☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___
Data 14ª consulta : _____/_____/_____☐ Presc Retorno previsto: _____/_____/___

1.☐ Sim 2.☐ Não 9.☐ IGN

Se SIM, período: _____
9.☐ IGN 8.☐ NA

Local: _____9.☐ IGN 8.☐ NA
Período de abandono: _____ 9.☐ IGN 8.☐ NA

Fez uso de TARV? 1.☐ Sim 2.☐ Não 8. ☐ NA 9.☐ IGN

Parte 2 – Características Clínicas

2.0. Atendimento no **HOSPITAL DIA,** consultas com **INFECTOLOGISTA** para tratamento de HIV/AIDS desde o início do acompanhamento no serviço até o fim da coorte (18 meses de acompanhamento):

2.1. Atendimento **AMBULATORIAL**, consultas **médicas** com **NFECTOLOGISTA** desde o início do acompanhamento no serviço até o fim da coorte acompanhamento):

2.2. Consultas **médicas** de **OUTRA ESPECIALIDADE** desde o início do acompanhamento no serviço até o fim da coorte

Data
1ª: _____/_____/_____
2ª: _____/_____/_____
3ª: _____/_____/_____
4ª: _____/_____/_____
5ª: _____/_____/_____

Data
6ª: _____/_____/_____
7ª: _____/_____/_____
8ª: _____/_____/_____
9ª: _____/_____/_____
10ª: _____/_____/_____

2.3 Paciente teve consulta com outros serviços entre a primeira consulta (___/___/____) e a ultima consulta (___/___/____) com infectologista .

1. ☐ SIM 2. ☐ NÃO 9. ☐ NA 9. ☐ IGN

Se sim, qual

1.☐ Odontologia

2.☐ Psicologia

3.☐ Assistência social

4.☐ Nutrição

5.☐ Farmácia

6.☐ Enfermagem

7.☐ Terapia ocupacional

8.☐ Outros: _____

2.4. Há registro de não retorno do paciente dentro do prazo estabelecido pelo médico infectologista?

1.☐ Sim Motivo:_____

2.☐ Não 9.☐ IGN

Se sim, há registro de busca ativa da assistência social:
1.☐ Sim 2.☐ Não

Data: ___/___/____ Data: ___/___/____ Data: ___/___/____

2.5. Paciente apresenta comorbidades

1.☐ Sim Se SIM, Qual:_____

2.☐ Não 9.☐ IGN

2.6 Diagnósticos **(que não HIV)** registrado(s) por qualquer profissional entre a primeira prescrição (___/___/____) de TARV e a última consulta do infectologista (____/____/____):

	Data	Diagnóstico (CID)
1ª:	___/___/____	_____
2ª:	___/___/____	_____
3ª:	___/___/____	_____
4ª:	___/___/____	_____
5ª:	___/___/____	_____
6ª	___/___/____	_____
7ª	___/___/____	_____
8ª	___/___/____	_____
9ª	___/___/____	_____
10ª	___/___/____	_____

2.7. Classificação CLÍNICA INICIAL do paciente registrada no prontuário referente a primeira consulta (___/___/____) com infectologista no serviço. (Ver lista anexa com as classificações)

Clínica	Imunológica
1.☐ Categoria A	1.☐ ≥ 500 cells/mL
2.☐ Categoria B	2.☐ 200-499 cells/mL
3.☐ Categoria C	3.☐≤ 200
9.☐ IGN	9.☐ IGN

Datar exame CD4 mais próximo da primeira consulta: ___/___/____

2.8. Classificação clínica final do paciente registrada no prontuário referente a última consulta (___/___/____) com infectologista (Ver lista anexa com as classificações).

Clínica	Imunológica
1.☐ Categoria A	1.☐ ≥ 500 cells/mL
2.☐ Categoria B	2.☐ 200-499 cells/mL
3.☐ Categoria C	3.☐≤ 200
9.☐ IGN	9.☐ IGN

Datar o último exame de Linfócito CD4 : ___/___/____

2.9.Há registro de **INTERNAÇÃO** OU **AUTORIZAÇÃO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR no HEM** entre a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de ARV (___/___/____) e a ÚLTIMA consulta com infectologista (____/____/____)?

1.☐ Sim Se sim, quantas vezes? _____ 2.☐ Não 9.☐ IGN

	Data internação	CID alta hospitalar	Data alta hospitalar
1ª:	____/____/_____	_____	____/____/____
2ª:	____/____/_____	_____	____/____/____
3ª:	____/____/_____	_____	____/____/____
4ª:	____/____/_____	_____	____/____/____

3.0. Há registro de ÓBITO?

1.☐ Sim, alta hospitalar por óbito
2.☐Sim, ambulatório
8.☐ NA
9.☐ IGN

SE SIM, INDIQUE:

A. Data do óbito: ____/_____/_____ 9.☐ IGN 8.☐ NA
B. Causa do óbito: _____ 9.☐ IGN 8.☐ NA

Parte 3 – Tratamento

3.0. Medicamentos prescritos para uso no **HOSPITAL DIA** Outros medicamentos que não os TARV desde a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de TARV (____/____/____):

Data da prescrição	Nome do medicamento e concentração	Dose diária prescrita	Duração do tratamento

3.1. Medicamentos prescritos para uso **AMBULATORIAL** Outros medicamentos que não os TARV desde a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de TARV (____/____/____):

Data da prescrição	Nome do medicamento e concentração	Dose diária prescrita	Duração do tratamento

3.2. Há registro de REAÇÕES ADVERSAS entre a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de TARV e a ÚLTIMA consulta?

1.☐ Sim Se sim, especifique abaixo 2.☐ Não 9.☐ IGN

	Data	Reação adversa	Tipo
1ª:	___/___/____		
2ª:	___/___/____		
3ª:	___/___/____		
4ª:	___/___/____		
5ª:	___/___/____		
6ª:	___/___/____		
7ª:	___/___/____		
8ª:	___/___/____		

Tipo: 1 - se for registrado para ARV; 2 - se for registrado para outro medicamento;
3 - se não há especificação para qual medicamento

3.3. Há registro de TROCA ou AJUSTE DE DOSE de algum ARV entre a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de ARV e a ÚLTIMA CONSULTA?

1. ☐ Sim, troca
2. ☐ Sim, ajuste de dose
3. ☐ Sim, troca e ajuste de dose
4. ☐ Não
9. ☐ IGN

Se SIM, há registro do(s) MOTIVO(s) de troca(s) ou ajuste(s) de dose de ARV?

1. ☐ Sim 2. ☐ Não 8. ☐ NA 9. ☐ IGN

Data	Se troca/ Motivo	Se ajuste de dose, motivo:
1ª: ___/___/____		
2ª: ___/___/____		
3ª: ___/___/____		
4ª: ___/___/____		
5ª: ___/___/____		
6ª: ___/___/____		
7ª: ___/___/____		
8ª: ___/___/____		

3.4. Há registro de GENOTIPAGEM?

1. ☐ Sim 2. ☐ Não 9. ☐ IGN

Se SIM, anotar resultado:_____

Data	Resistente	Sensível
1ª: ___/___/____	_____	
2ª: ___/___/____	_____	

3.5. Há registro de ADESÃO

1. ☐ Sim 2. ☐ Não 9. ☐ IGN

3.6.Há registro de NÃO ADESÃO entre a PRIMEIRA PRESCRIÇÃO de ARV e a ÚLTIMA consulta com infectologista?

1. ☐ Sim 2. ☐ Não 9. ☐ IGN

Datas de registro de não adesão:

1ª: ___/___/____ 2ª: ___/___/____ 3ª: ___/___/____

Se sim, Motivo não ter tomado ARV:

_____

Qual tipo:

1. ☐ Deixou de tomar algum ARV um dia inteiro
2. ☐ Deixou de tomar todo esquema dia inteiro
3. ☐ Deixou de tomar alguma dose de algum ARV pelo menos uma vez
4. ☐ Interrompeu o uso de algum ARV por pelo menos um mês
5. ☐ Interrompeu o uso do esquema por pelo menos um mês
6. ☐ Interrompeu o uso de algum ARV por mais um mês. Qts meses:
7. ☐ Interrompeu o uso do esquema por mais um mês. Qts meses:
8. ☐ NA
9. ☐ IGN

3.6. Situação do paciente no momento da coleta dos dados

1. ☐ Transferido para outro centro de atendimento na data: ___/___/____

Qual?_____

2. ☐ Não compareceu ao hospital desde o último agendamento de retorno
3. ☐ Em acompanhamento (retenção) com carga viral acima de 1.000cópias/ mL
4. ☐ Em acompanhamento (retenção) com carga viral abaixo de 1.000cópias/ mL
5. ☐ Em acompanhamento (retenção) com carga viral indetectável
6. ☐ Em acompanhamento (retenção) sem dados de carga viral atual
7. ☐ Em atendimento domiciliar desde : ___/___/____
8. ☐ NA
9. ☐ IGN
10. ☐ ÓBITO

Datar o último exame de carga viral ___/___/____ e valor: _____

APÊNDICE B – Artigo Científico Publicado (Estudo 1)

Mendes JC, Ceccato MDGB, Reis AMM, Costa AMGD, Pantuzza LLN, Furtado Dos Santos S, Crepalde-Ribeiro K, Silveira MR. Active Pharmacovigilance Project on the safety profile of Dolutegravir in Brazil. **AIDS Care**. 2022 May 16:1-10. doi: 10.1080/09540121.2022.2062289.

Active Pharmacovigilance Project on the safety profile of Dolutegravir in Brazil

Jullye Campos Mendes[a], Maria das Graças Braga Ceccato[a,b], Adriano Max Moreira Reis[a,c], André Moura Gomes da Costa[b], Lais Lessa Neiva Pantuzza[a], Simone Furtado dos Santos[a] Kennedy Crepalde-Ribeiro[a], Micheline Rosa Silveira[a,b]

[a] Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

[b] Departamento de Farmácia Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

[c] Departamento de Produtos Farmacêuticos, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

CONTACT Jullye Campos Mendes jullye@ufmg.br

Supplemental data for this article can be accessed online at https://doi.org/10.1080/09540121.2022.2062289.

History : received : 2020-12-17 accepted : 2022-3-29

Copyright Line: © 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

ABSTRACT

A quantitative descriptive study based on Brazilian Active Pharmacovigilance of Dolutegravir (DTG) Project was performed to describe the adverse drug reactions (ADRs) to DTG reported and to evaluate the noncompleteness of data from DTG active pharmacovigilance in Brazil. ADRs and clinical and individual data were obtained from information from the Pharmacovigilance Questionnaire from April 2017 to August 2019. The reported ADRs were classified using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). In the evaluated period, 249,066 individuals using DTG participated in the active pharmacovigilance of DTG, with 3472 (1.39%) reporting ADRs at least once. A total of 6312 ADRs were reported, of which 57.56% were persistent and 81.46% were not serious according to the individuals' reports. Most of the reported ADRs were gastrointestinal, neurological and psychiatric. ADRs related to neural tube defects and serious neuropsychiatric ADRs have been reported. Completion of more than half of the fields in the Pharmacovigilance Questionnaire was excellent. The frequency of ADR was low in relation to the number of people living with HIV (PLHIV) using DTG in Brazil, which suggests good tolerability and safety of DTG. The DTG active pharmacovigilance database in Brazil showed good data completeness.

KEYWORDS: Dolutegravir; pharmacovigilance; adverse drug reaction reporting systems; drug-related side effects and adverse reactions; antiretroviral therapy

APÊNDICE C – Artigo Científico Publicado (Estudo 2)

MENDES, J. C.; BRAGA, M. das G.; REIS, A. M. M.; SILVEIRA, M. R. Incidence and factors associated with adverse drug reactions in a cohort of individuals starting dolutegravir or efavirenz. **Research, Society and Development**, *[S. l.]*, v. 11, n. 4, p. e0811426250, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.26250.

Incidence and factors associated with adverse drug reactions in a cohort of individuals starting dolutegravir or efavirenz

Incidência e fatores associados a reações adversas a medicamentos em uma coorte de indivíduos iniciando o uso de dolutegravir ou efavirenz

Incidencia y factores asociados con reacciones adversas a medicamentos en una cohorte de individuos que inician dolutegravir o efavirenz

Jullye Campos Mendes
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3505-4626
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: jullyecampos@hotmail.com
Maria das Graças Braga
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4340-0659
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: mgbceccato@gmail.com
Adriano Max Moreira Reis
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0017-7338
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: amreis@outlook.com
Micheline Rosa Silveira
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7002-4428
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: michelinerosa@gmail.com

Abstract
Prospective cohort of people living with HIV who started combination antiretroviral therapy (cART) with regimens containing efavirenz (EFV) or dolutegravir (DTG) in three specialized HIV/AIDS care services in Belo Horizonte, Brazil, with the objective of analyzing incidence, time to development and factors associated with the first adverse drug reaction (ADR). Data were collected from September 2015 to October 2018 through face-to-face interviews, clinical records, and information systems. The ADR-associated factors were evaluated with Cox regression and the time to the first ADR with Kaplan-Meier survival curves. Among the 433 individuals included, 217 (50.1%) had ADR in 12 months of follow-up. Among the 695 registered ADRs, 604 (86.9%) occurred in individuals using the EFV-based regimen, and gastrointestinal, psychiatric, and nervous system disorders were the most frequent. The mean time to develop the first ADR was 210.6 days (95% CI: 195.5-225.8). The concomitant use of other medications was associated with a higher risk of ADR (HR: 2.00; 95% CI: 1.38-2.89). The use of alcohol (HR: 0.64; 95% CI: 0.49-0.85) and the DTG-based regimen (HR: 0.40; 95% CI: 0.28-0.58) were factors associated with a lower risk of ADRs. We conclude that the DTG-based regimen had a better safety profile than the EFV-based regimen at 12 months of follow-up. Clinical and behavioral characteristics were associated with higher ADR risks and should be monitored when managing the treatment of HIV.
Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions; Antiretroviral Therapy, Highly Active; HIV; Dolutegravir; Efavirenz.

Resumo

Coorte prospectiva de pessoas vivendo com HIV que iniciaram terapia antirretroviral (TARV) combinada com esquemas contendo efavirenz (EFV) ou dolutegravir (DTG) em três serviços de atenção especializada em HIV/AIDS de Belo Horizonte, Brasil, com o objetivo de analisar incidência, tempo até desenvolvimento e fatores associados à primeira reação adversa medicamentosa (RAM). Os dados foram coletados de setembro de 2015 a outubro de 2018 por meio de entrevistas face-a-face, prontuários e sistemas de informação. Os fatores associados à RAM foram avaliados com regressão de Cox e o tempo até a primeira RAM com curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Dentre os 433 indivíduos incluídos, 217 (50,1%) tiveram RAM em 12 meses de seguimento. Entre as 695 RAMs registradas, 604 (86,9%) ocorreram em indivíduos em uso do esquema contendo EFV, sendo as doenças gastrointestinais, psiquiátricas e do sistema nervoso as mais frequentes. O tempo médio para desenvolver a primeira RAM foi de 210,6 dias (IC 95%: 195,5-225,8). O uso concomitante de outros medicamentos foi associado à maior risco de RAM (HR: 2,00; IC 95%: 1,38-2,89). O uso de álcool (HR: 0,64; IC 95%: 0,49-0,85) e o regime contendo DTG (HR: 0,40; IC 95%: 0,28-0,58) foram fatores associados a um menor risco de RAM. Concluímos que o regime contendo DTG apresentou melhor perfil de segurança do que o regime contendo EFV aos 12 meses de seguimento. Características clínicas e comportamentais foram associadas a maiores riscos de RAM e devem ser monitoradas no manejo do tratamento do HIV.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; HIV; Dolutegravir; Efavirenz.

Resumen

Cohorte prospectiva de personas viviendo con VIH que iniciaron terapia antirretroviral (TARV) combinada con esquemas que contenían efavirenz (EFV) o dolutegravir (DTG) en tres servicios de atención especializada en VIH/SIDA en Belo Horizonte, Brasil, con el objetivo de analizar incidencia, tiempo de desarrollo y factores asociados a la primera reacción adversa a medicamentos (RAM). Los datos fueron recolectados de septiembre/2015 a octubre/2018 a través de entrevistas, registros clínicos y sistemas de información. Los factores asociados a RAM se evaluaron con regresión de Cox y el tiempo hasta la primera RAM con curvas de Kaplan-Meier. De los 433 individuos incluidos, 217 (50,1%) presentaron RAM en 12 meses de seguimiento. De las 695 RAM registradas, 604 (86,9%) ocurrieron en personas que usaban el régimen basado en EFV, y las más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, psiquiátricos y del sistema nervioso. El tiempo medio para desarrollar la primera RAM fue de 210,6 días (IC 95%: 195,5-225,8). El uso concomitante de otros medicamentos se asoció con mayor riesgo de RAM (HR: 2,00; IC 95%: 1,38-2,89). El consumo de alcohol (HR: 0,64; IC 95%: 0,49-0,85) y el régimen basado en DTG (HR: 0,40; IC 95%: 0,28-0,58) fueron factores asociados a un menor riesgo de RAM. Concluimos que el régimen basado en DTG tuvo un mejor perfil de seguridad que el régimen basado en EFV a los 12 meses de seguimiento. Las características clínicas y conductuales se asociaron con mayores riesgos de RAM y deben monitorearse al manejar el tratamiento del VIH.

Palabras clave: Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Terapia Antirretroviral Altamente Activa; VIH; Dolutegravir; Efavirenz.

1. Introduction

The combination Antiretroviral Therapy (cART) reestablishes the immune response, reducing opportunistic diseases and improving the quality of life of people living with HIV (PLWH) undergoing treatment (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2008; HIV-Causal Collaboration et al., 2010; Pimentel et al., 2020). On the other hand, the need for continued use of cART triggers undesirable effects in individuals undergoing treatment. Adverse drug reactions (ADR) are frequently reported by individuals on cART and are associated with the therapeutic regimen and reduced adherence to treatment (Shet et al., 2014; Mendes et al., 2018; Cardoso et al., 2019; Carvalho et al., 2019).

In Brazil, the treatment of individuals diagnosed with HIV through the Brazilian National Health System is carried out per the recommendations of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (CPTG) of the Ministry of Health for the management of HIV infection, and the Brazilian government is responsible for dispensing the cART. The combination of efavirenz (EFV) plus tenofovir fumarate/lamivudine (TDF/3TC), in a fixed-dose, was recommended as the preferred regimen for starting cART from 2014 to 2017. As of 2017, these recommendations were updated, adopting as the first line of treatment the regimen containing dolutegravir (DTG) plus TDF/3TC (Batista et al., 2019), due to the high potency, the high genetic barrier for developing resistance, and the better safety profile of DTG compared to EFV (Patel et al., 2014; Molina et al., 2015; Walmsley et al., 2015).

EFV is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, and its use is associated with a high frequency of neuropsychiatric disorders, such as insomnia, headache, anxiety, and depression, followed by dyslipidemia, hepatic alterations, and skin lesions (Dai et al., 2020). DTG is a second-generation integrase strand transfer inhibitor, and its use is associated with a lower risk of ADR and gastrointestinal disorders such as diarrhea and nausea, followed by headache, insomnia, and liver disorders (Patel et al., 2014; Taha et al., 2015; Molina et al., 2015). While less frequent, neuropsychiatric disorders have also been reported using DTG (Kanters et al., 2020). In previous studies, factors associated with ADR in individuals using ARV regimens were advanced clinical classification of HIV infection (Kindie et al., 2017; Sherfa et al., 2021), Body Mass Index > 24 kg/m2 (Dai et al., 2020), being female, and using illicit drugs (Mendes et al., 2018).

Most of the data available on the safety of DTG were obtained from controlled, randomized clinical trials, highlighting the importance of conducting observational studies to assess drug safety in clinical practice. Thus, given the recent Brazilian updates on HIV treatment and the scarce data from real-life studies, it is necessary to longitudinally assess the safety of new antiretroviral (ARV) regimens used to start cART in Brazil. Thus, the objective is to evaluate the safety profile of these drugs in clinical practice and whether DTG has a better safety profile compared to EFV.

This study aims to analyze the incidence, the factors associated with the first ADR episode in individuals using ARV regimens containing EFV or DTG, in 12 months after the first dispensing, and time to the first ADR.

2. Methodology

Study design and locations

This prospective cohort study employed data from the ECOART project conducted in three public specialized care services for HIV/AIDS in Belo Horizonte in Minas Gerais State (Mendes et al., 2018; Cardoso et al., 2019; Pimentel et al., 2020). The services provide comprehensive treatment for PLWH and were identified as service I, II, and III, jointly responsible for about 80% of the dispensing of cART for PLWH in Belo Horizonte, the capital of a southeastern state from Brazil.

Service I is an outpatient service of a large hospital in the public health that provides hospital and outpatient care specializing in infectious diseases. Service II is a testing and counseling center and Specialized Assistance Service, linked to the Municipality of Belo Horizonte (MBH). Service III is a training and referral center for the care of infectious and parasitic diseases linked to the MBH.

The ECOART project was conducted as per Resolution N° 466/2012 of the National Health Council and approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 31192014.3.0000.5149) and of the services in which the study was conducted.

Study population and data collection

The study included individuals: (i) HIV-infected; (ii) aged 16 or over; (iii) cART treatment-naïve; (iv) who started using cART with up to six months of treatment; and (v) in follow-up at the evaluated health services and who attended the health service during the recruitment period for interviews of the ECOART project. We included individuals using the regimens efavirenz 600mg/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/lamivudine 300mg (EFV/TDF/3TC) or dolutegravir 50mg/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/lamivudine 300mg (DTG/TDF/3TC), main therapeutic regimens of the first line of treatment for HIV in people starting cART in Brazil during the period of data collection, and who had clinical records in health services.

Face-to-face interviews were conducted by a team of pharmacists and trained academics using a standardized questionnaire and forms. In the first interview, individuals were invited to participate in the study and signed an informed consent form. Baseline interview data from the ECOART project were used for this study.

Data were collected from September 2015 to October 2018, with the interviews were carried out in the first two years and the data from the medical records collected until the end of the follow-up. Sociodemographic and behavioral characteristics and the variable adherence to cART were collected from the interview. Clinical, laboratory, and pharmacological treatment-related characteristics were collected from the clinical records over 12 months from the start of cART. Information from laboratory tests and the antiretroviral regimen was complemented with the Laboratory Tests Control System of the National Network for the CD4+/CD8+ Lymphocyte Count and HIV Viral Load (SISCEL) and the Logistic Control System of Medicines (SICLOM), respectively.

Study variables

The dependent variable was ADRs registered in the clinical record, from the onset of cART to the 12 months of follow-up, and the time elapsed until the first ADR episode. The independent variables investigated were grouped as follows: (i) Sociodemographic characteristics: sex (female; male), age (in years), age group (16-19; 20-34; 35-49; 50-68), age dichotomized by the median (≤33 years old; >33 years old), self-reported skin color/ethnicity (brown; white; black; asian; indigenous), marital status (single/divorced/widowed; married/stable union), educational level (≤9; 10-12; 13 or more years of formal education), employed (yes; no), health insurance (yes; no), socioeconomic class (AB: high, C: intermediate, DE: low) and municipality of residence (Belo Horizonte; other); (ii) Behavioral characteristics and lifestyle habits: current alcohol use (yes; no), smoking (non-smoker; current smoker; former smoker), and use of any illicit drug in lifetime (yes; no); (iii) Clinical and laboratory characteristics: CD4 count at baseline (<200; 200-500; >500 cells/mm3) and viral load at baseline (≤100,000; >100,000 copies/mL), comorbidities (yes; no), AIDS-defining illness at baseline (A: asymptomatic; B: symptomatic; C: AIDS-defining conditions); Risk/exposure category (men who have sex with men; heterosexual men; heterosexual women; injecting drug use/others); (iv) Characteristics related to pharmacological treatment: antiretroviral regimen (EFV/TDF/3TC; DTG/TDF/3TC), treatment time until the event (in days), adherence to

cART (yes; no), concomitant use of other non-ARV medications (yes; no) and ARV switch (yes; no).

The socioeconomic class was measured using the Brazilian Association of Research Companies (ABEP) criteria, which estimates the purchasing power of individuals according to the ownership of comfort items and the level of education of the head of the household. The economic class of individuals was categorized into high (A-B), intermediate (C), and low (D-E) (ABEP, 2008). Adherence to cART was measured through the adapted 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), with written permission and approved license from the author. The MMAS-8 score ranging from 0 to 8. Individuals with 8 points were classified as adherent (de Oliveira-Filho et al., 2014).

The clinical classification of the stage of the disease when starting cART was evaluated using the adapted criteria of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), with individuals classified as asymptomatic (A), symptomatic (B), and AIDS-defining conditions (C) (CDC, 1992). Concerning multiple regression, the symptomatic and asymptomatic categories were unified to form the category without AIDS-defining conditions. The ARV switch variable was collected from SICLOM and defined as replacing some active ingredient initially prescribed in 12 months of follow-up. SICLOM is a computerized system that contains clinical data on people living with HIV undergoing treatment and all records of antiretroviral dispensation in the public health network in Brazil.

WHO's ADR definition was adopted (WHO, 1972). The ADRs reported in the clinical record were classified according to the Preferred Term (PT) and System Organ Class (SOC) levels of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0, an international medical terminology developed under the auspices of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (MSSO, 2021). Access to MedDRA was authorized at no cost as it was an academic study. Medications used concomitantly with ARVs were classified using the second level of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (WHO, 2020).

Data analysis

The population was descriptively analyzed, with frequency distribution for categorical variables and measures of central tendency and variability for quantitative variables. Data distribution normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. The ADRs were analyzed per the ARV regimen, and the individuals were classified into two groups for the analyses: (i) EFV/TDF/3TC in fixed combined dose; and (ii) DTG/TDF/3TC. Subjects were evaluated according to the first prescribed treatment. ADR frequency was estimated at 12 months from the first cART dispensing.

The probability of surviving without ADR and mean time to the first ADR were estimated by the Kaplan-Meier survival curves. The Log-rank test was employed to assess the difference in survival distributions among individuals for categorical explanatory variables. ADR-associated factors were evaluated using multivariable Cox proportional hazards model, and hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Variables with a p-value ≤ 0.25 in the univariable analysis were included in the multivariable model. The backward stepwise method was employed to obtain the final model, keeping the variables with a p-value ≤ 0.05. Due to clinical relevance, the adherence variable was maintained in the multivariable model, even with a p-value > 0.05. Survival curves and Schoenfeld goodness-of-fit test were used for assessing the proportional hazards assumption. The goodness-of-fit of the final model was verified using the likelihood ratio and Wald and Score tests.

For the analysis of time until the first ADR, the individuals were followed up from the start date of cART and up to (i) the date of recording the ADR, (ii) the date of loss to follow-up, (iii) death, or (iv) end of 12-month

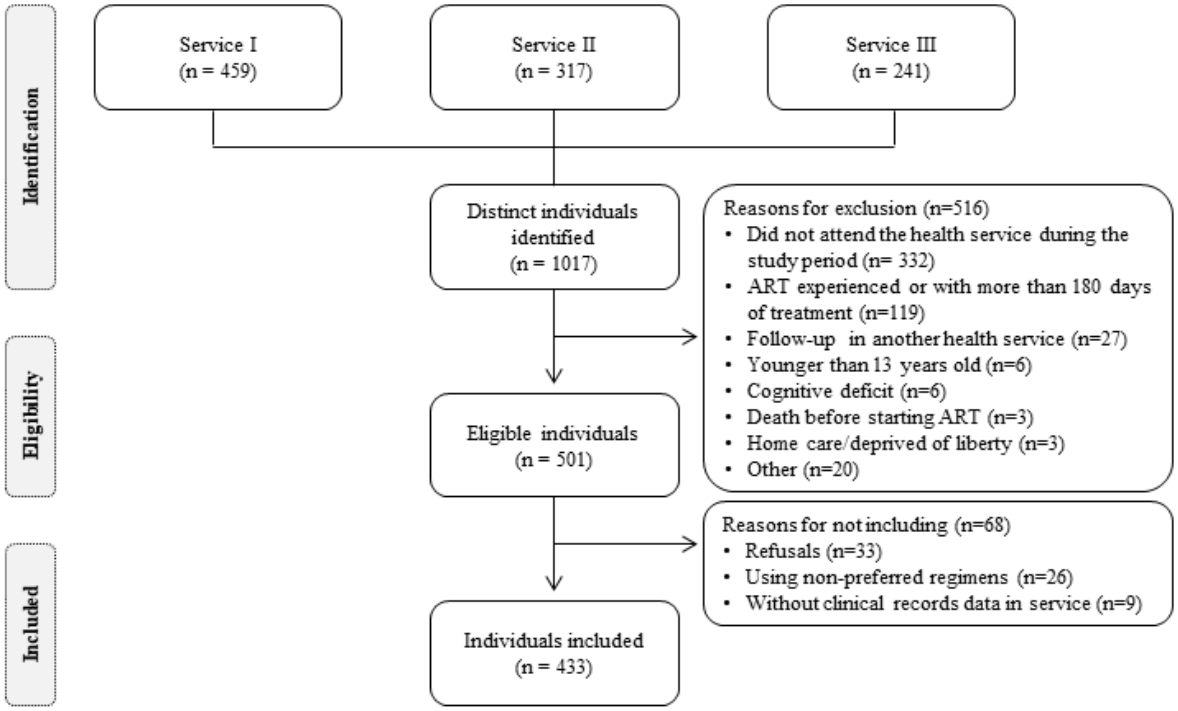
follow-up. Thus, in the survival analyses, the first report of ADR to ARVs in the clinical record was considered an event of interest, and death and end of follow-up without the event were censored.

Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 and R Project version 3.6.3, using the survival, survminder, ggplot2, and descr libraries. A significance level of 5% was considered in all analyses.

3. Results

A total of 433 individuals were included in the study, as shown in Figure 1.

Figure 1 - Diagram of individuals included in the study. Belo Horizonte, Brazil, 2015-2018.



ART: antiretroviral drug. Source: Authors

The median age of individuals was 33 years (interquartile range - IQR=26-40). Most were male (81.8%), black or brown skin color/ethnicity (71.4%), and had ten years of schooling or more (75.8%). Regarding clinical characteristics, most individuals started cART without clinical AIDS-defining conditions (79.0%), with a viral load ≤ 100,000 copies/mL (66.1%), TCD4 lymphocyte count > 200 cells/mm3 (66.1%) and used EFV-based regimen (67.2%). The characteristics of the study population are described in Table 1.

Table 1 - Characteristics of individuals included in the study. Belo Horizonte, Brazil, 2015-2018 (n=433).

Characteristics	n	%
Sex		
Male	354	81.8
Female	79	18.2
Age (years) [a]		
≤ 33	229	52.9
> 33	204	47.1
Age (years)		
16-19	18	4.2
20-34	235	54.3
35-49	133	30.7
50-68	47	10.9
Marital status		
Single/divorced/widowed	348	80.4
Married/ stable union	85	19.6
Skin color/ethnicity		
Brown	210	48.5
White	103	23.8
Black	99	22.9
Asian	14	3.2
Indigenous	3	0.7
Missing data	4	0.9
Socioeconomic class [b]		
Low (DE)	64	14.8
Intermediate (C)	203	46.9
High (AB)	155	35.8
Missing data	11	2.5
Educational level (years of formal education)		
≤ 9	104	24.0
10-12	171	39.5
13+	157	36.3
Missing data	1	0.2
Health insurance		
No	316	73.0
Yes	117	27.0
Employed		
No	176	40.6
Yes	257	59.4
Municipality of residence		
Belo Horizonte	384	88.7
Others	49	11.3
Smoking		
Non-smoker	213	49.2
Current smoker	117	27.0
Former smoker	97	22.4
Missing data	6	1.4

Table 1 - Characteristics of individuals included in the study. Belo Horizonte, Brazil, 2015-2018 (n=433). (Continuation)

Characteristics	n	%
Current alcohol use		
No	148	34.2
Yes	282	65.1
Use of any illicit drug in lifetime		
No	222	51.3
Yes	210	48.5
Missing data	1	0.2
Comorbidities (at least once)		
No	269	62.1
Yes	156	36.0
Missing data	8	1.8
AIDS-defining illness at baseline [c]		
Asymptomatic (A)	281	64.9
Symptomatic conditions (B)	61	14.1
AIDS-defining conditions	86	19.9
Missing data	5	1.2
Risk/exposure category		
Men who have sex with men	224	51.7
Heterosexual men	77	17.8
Heterosexual woman	54	12.5
Injecting drug use/others	22	5.1
Missing data	56	12.9
Antiretroviral regimen		
EFV/TDF/3TC	291	67.2
DTG/TDF/3TC	142	32.8
Changing cART		
No	393	90.8
Yes	40	9.2
Concomitant use of other non-ARV medications		
No	130	30.0
Yes	303	70.0
Adherence to cART at baseline [d]		
No	221	51.0
Yes	189	43.6
Missing data	23	5.3
Viral load at baseline (copies/mL)		
≤ 100,000	286	66.1
> 100,000	106	24.5
Missing data	41	9.5
CD4 count at baseline (cells/mm^3)		
< 200	111	25.6
200-500	157	36.3
> 500	129	29.8
Missing data	36	8.3

[a]: Categorized by its median value. [b]: Socioeconomic class measured using the Brazilian Association of Research Companies criteria;
[c]: Clinical classification of the stage of the disease evaluated using the adapted criteria of the Centers for Disease Control and Prevention;
[d]: Adherence to cART measured through the adapted 8-item Morisky Medication Adherence Scale.
Note: ARV: antiretroviral drug; cART: combination Antiretroviral Therapy; EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg. Source: Authors

Two hundred seventeen (50.1%) of the 433 individuals had records of ADRs. At least one ADR record was observed in 60.8% of the individuals using the EFV/TDF/3TC regimen (n=177/291) and in 28.2% of the

individuals using DTG/TDF/3TC (n=40/142). The use of other non-ARVs medications occurred in 303 individuals (70.0%), and the most frequent was the use of antibacterials and antihistamines for systemic use, antimycobacterials, antimycotics, and psychoanaleptics. In 12 months, ARV switch were registered in 40 individuals (9.2%), and among these, 21 (52.5%) switched due to ADR.

ADR profile

In 12 months of follow-up, 695 ADRs were recorded, 604 (86.9%) in individuals using EFV/TDF/3TC and 91 (13.1%) in individuals using DTG/TDF/3TC. The mean number of ADRs per individual was 1.61 (standard deviation - SD=2.52), with a minimum of one and a maximum of 18. Seventy-three duplicated ADRs were identified; that means, the same ADR was reported more than once on different dates for the same individual. Duplicates were removed in the analysis of ADRs by antiretroviral regimen. Thus, 622 ADRs were recorded, and psychiatric disorders (34.4%), gastrointestinal disorders (30.9%), and nervous system (21.4%) disorders were the most frequent. Gastrointestinal disorders (20.4%) and nervous system disorders (16.9%) were more frequent among individuals using the DTG-based regimen, while psychiatric (48.5%), nervous system (37.5%), and gastrointestinal disorders (36.1%) were more frequent among individuals using the EFV-based regimen (Table 2). The complete description of ADRs according to PT and SOC MedDRA are attached as supplementary material (Table S1).

Table 2 - Adverse drug reactions classified according to SOC MedDRA recorded in clinical records within 12 months from the first dispensing of antiretrovirals, according to the antiretroviral regimen, 2015-2018, Belo Horizonte, Brazil.

Adverse drug reactions classified according to SOC MedDRA	All individuals n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Psychiatric disorders	149	34.4	140	48.1	9	6.3
Gastrointestinal disorders	134	30.9	105	36.1	29	20.4
Nervous system disorders	133	30.7	109	37.5	24	16.9
Skin and subcutaneous tissue disorders	77	17.8	71	24.4	6	4.2
General disorders and administration site conditions	42	9.7	39	13.4	3	2.1
Renal and urinary disorders	12	2.8	10	3.4	2	1.4
Metabolism and nutrition disorders	12	2.8	9	3.1	3	2.1
Eye disorders	11	2.5	9	3.1	2	1.4
Investigations	9	2.1	8	2.7	1	0.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	1.6	7	2.4	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	1.6	5	1.7	2	1.4
Ear and labyrinth disorders	6	1.4	5	1.7	1	0.7
Blood and lymphatic system disorders	6	1.4	5	1.7	1	0.7
Hepatobiliary disorders	5	1.2	5	1.7	0	0.0
Vascular disorders	4	0.9	4	1.4	0	0.0
Reproductive system and breast disorders	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Immune system disorders	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Infections and infestations	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Data not informed	1	0.2	1	0.3	0	0.0

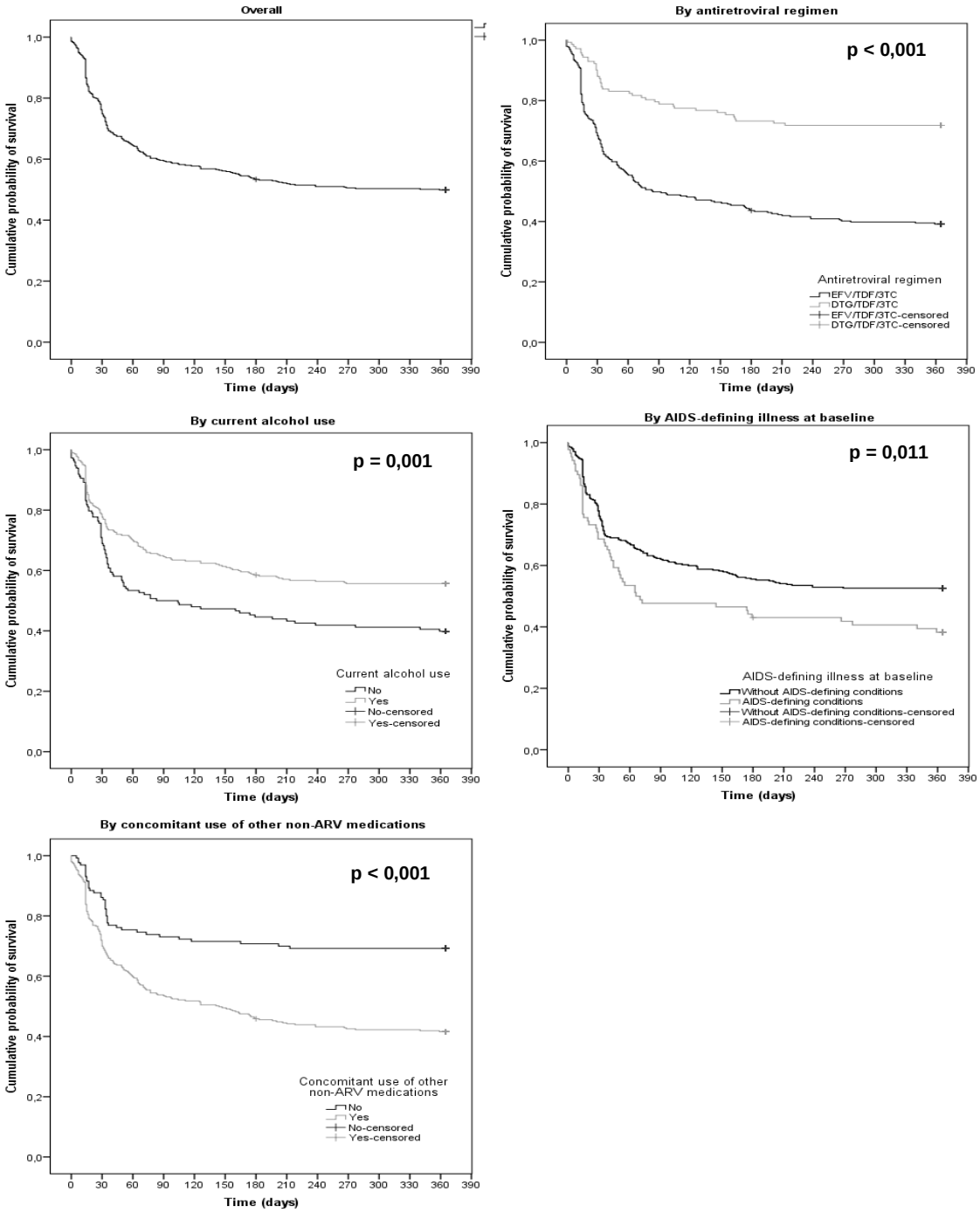
SOC Groups: System Organ Classes, Systemic Groups; EFV/TDF/3TC: Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg; DTG/TDF/3TC: Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg. Source: Authors

Four deaths were recorded during the 12-month follow-up. One was due to bronchopneumonia, one due to septic shock during hospitalization, one due to suicide, and one due to lymphoma/pneumonia. There was no record of ADR-related deaths.

Survival time

The mean time to the first ADR was 210.6 days (95% confidence interval – 95% CI: 195.5-225.8). The probability of surviving without ADR at 30, 90, 180, and 365 days was 74.8%, 59.4%, 53.3%, and 49.9%, respectively. Individuals using DTG had a more extended time until the first ADR than those using EFV (p<0.001). Individuals who used alcohol had a more extended time until the occurrence of the first ADR than those who did not (p=0.001). Having AIDS-defining conditions at the onset of treatment (p=0.011) and the use of other non-ARVs (p<0.001) also had significant effects for a shorter time to the first ADR (Table 3). Kaplan-Meier survival curves with Log Rank tests are shown in Figure 2.

Figure 2 - Kaplan-Meier curves to estimate the probability of survival without adverse reactions after starting cART.



Source: Authors

Table 3 - Average survival time until the occurrence of the first ADR, in days, of the study population and according to population characteristics, Belo Horizonte, Brazil, 2015-2018.

Characteristics	n	Event	Censored	Average survival time in days (95% CI)	p-value*
Overall	433	217	216	210.6 (195.5-225.8)	
Current alcohol use					0.001
No	148	89	59	179.2 (153.1-205.2)	
Yes	282	125	157	228.5 (210.0-247.0)	
AIDS-defining illness at baseline [a]					0.011
Without AIDS-defining conditions	342	162	180	218.2 (201.2-235.2)	
AIDS-defining conditions	86	53	33	177.0 (142.7-211.3)	
Antiretroviral regimen					<0.001
EFV/TDF/3TC	291	177	114	176.7 (158.2-195.1)	
DTG/TDF/3TC	142	40	102	280.2 (257.4-303.1)	
Concomitant use of other non-ARV medications					<0.001
No	130	40	90	266.6 (240.7-292.4)	
Yes	303	177	126	186.6 (168.7-204.6)	

*Log Rank Test. ARV: antiretroviral drug; EFV/TDF/3TC: Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg; DTG/TDF/3TC:Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg; 95% CI: 95% Confidence Intervals.

[a]: Clinical classification of the stage of the disease evaluated using the adapted criteria of the Centers for Disease Control and Prevention; Source: Authors

In the multivariable Cox regression model, the use of other non-ARVs was a factor associated with an increased risk of ADR (Hazard Ratio - HR: 2.00; 95%CI 1.38-2.89), while the use of alcohol (HR: 0.64; 95%CI 0.49-0.85) and the DTG regimen (HR: 0.40; 95%CI 0.28-0.58) were factors associated with lower risk of ADR (Table 4).

Table 4 - Univariable and multivariable Cox proportional hazards models of factors associated with ADR in individuals living with HIV starting antiretroviral therapy, Belo Horizonte, Brazil, 2015-2018.

Characteristics	ADR n (%)*	Univariable Cox proportional hazards				Multivariable Cox proportional hazards			
		HR	95% CI		p-value	HR	95% CI		p-value
Sex									
Male	181 (83.4)	1.00							
Female	36 (16.6)	0.82	0.57	1.20	0.283				
Age (years) [a]									
≤ 33	114 (52.5)	1.00							
> 33	103 (47.5)	1.02	0.78	1.34	0.863				
Marital status									
Single/divorced/widowed	176 (81.1)	1.00							
Married/ stable union	41 (18.9)	0.96	0.68	1.35	0.811				
Skin color/ethnicity									
White	51 (23.5)	1.00							
Black	46 (21.2)	0.85	0.57	1.27	0.432				
Brown	108 (49.8)	0.98	0.70	1.36	0.887				
Asian/indigenous	10 (4.6)	1.26	0.64	2.48	0.504				
Socioeconomic class [b]									
High (AB)	72 (33.2)	1.00							
Low/Intermediate (CDE)	137 (63.2)	1.15	0.86	1.53	0.341				
Educational level (years of formal education)									
≤ 9	54 (24.9)	1.00							
10-12	84 (38.7)	0.92	0.65	1.30	0.761				
13+	78 (35.9)	0.96	0.68	1.40	0.834				

Table 4 - Univariable and multivariable Cox proportional hazards models of factors associated with ADR in individuals living with HIV starting antiretroviral therapy, Belo Horizonte, Brazil, 2015-2018. (Continuation)

Characteristics	ADR n (%)*	Univariable Cox proportional hazards				Multivariable Cox proportional hazards			
		HR	95% CI		p-value	HR	95% CI		p-value
Health insurance									
No	161 (74.2)	1.12	0.83	1.52	0.467				
Yes	56 (25.8)	1.00							
Employed									
No	94 (43.3)	1.00							
Yes	123 (56.7)	0.87	0.66	1.13	0.301				
Municipality of residence									
Belo Horizonte	194 (89.4)	1.00							
Others	23 (10.6)	0.95	0.62	1.46	0.804				
Current smoking									
No	160 (73.8)	1.00							
Yes	54 (24.9)	0.81	0.596	1.104	0.176				
Current alcohol use									
No	89 (41.0)	1.00				1.00			
Yes	125 (57.6)	0.64	0.49	0.84	0.001	0.64	0.49	0.85	0.002
Use of any illicit drug in lifetime									
No	110 (50.7)	1.00							
Yes	106 (48.8)	1.02	0.78	1.33	0.888				
Comorbidities (at least once)									
No	131 (60.4)	1.00							
Yes	82 (37.8)	1.18	0.89	1.55	0.236				
AIDS-defining illness at baseline [c]									
Without AIDS-defining conditions	162 (74.6)	1.00							
AIDS-defining conditions	53 (24.4)	1.49	1.09	2.03	0.011				
Risk/exposure category									
Men who have sex with men	121 (55.8)	1.00							
Heterosexual men	44 (20.3)	1.08	0.77	1.53	0.646				
Heterosexual woman	29 (13.4)	0.94	0.63	1.42	0.774				
Injecting drug use/others	6 (2.8)	0.41	0.18	0.93	0.033				
Antiretroviral regimen									
EFV/TDF/3TC	177 (81.6)	1.00				1.00			
DTG/TDF/3TC	40 (18.4)	0.35	0.25	0.49	<0.001	0.40	0.28	0.58	<0.001
Concomitant use of other non-ARV medications									
No	40 (18.4)	1.00				1.00			
Yes	177 (81.6)	2.31	1.63	3.25	<0.001	2.00	1.38	2.89	0.001
Adherence to cART at baseline [d]									
No	111 (51.2)	1.00				1.00			
Yes	91 (41.9)	0.99	0.75	1.30	0.921	0.98	0.77	1.34	0.915
Viral load at baseline (copies/mL)									
≤ 100,000	137 (63.1)	1.00							
> 100,000	61 (28.1)	1.28	0.95	1.73	0.105				
CD4 count at baseline (cells/mm^3)									
≤200	61 (28.1)	1.17	0.86	1.58	0.319				
>200	139 (64.1)	1.00							

[a]: Categorized by its median value. [b]: Socioeconomic class measured using the Brazilian Association of Research Companies criteria; [c]: Clinical classification of the stage of the disease evaluated using the adapted criteria of the Centers for Disease Control and Prevention; [d]: Adherence to cART measured through the adapted 8-item Morisky Medication Adherence Scale. ADR: Adverse Drug Reactions; ARV: antiretroviral drug; cART: combination Antiretroviral Therapy EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg; HR: Hazard Ratio; 95% CI: 95% Confidence Intervals. Multivariable Cox proportional hazards model: Concordance: 0.664 (Se=0.019); Likelihood Ratio Test: 67.6; 4df; p<0.001; Wald Test: 57.26; 4df; p<0.001; Score Test: 61.96; 4df; p<0.01. Source: Authors

4. Discussion

This prospective cohort study with individuals who started treatment using a DTG-based or EFV-based regimen showed an incidence of ADR at 12 months of follow-up of 50.1%. ADRs occurred more frequently in individuals using the EFV-based regimen, and psychiatric disorders, gastrointestinal disorders, and nervous system disorders were the most frequently reported ADRs in the medical records. The mean time for individuals starting cART to develop the first ADR was 210.6 days, and there were significant differences regarding the time until the first ADR for clinical and behavioral characteristics. Factors associated with a higher risk of developing ADR were not using alcohol, EFV/TDF/3TC regimen, and concomitant use of other non-ARV medications.

The incidence of ADRs observed in this study was higher than that reported in other longitudinal studies held in Ethiopia (10.13% and 17.32%) (Kindie et al., 2017; Sherfa et al., 2021), South Africa (36.77%) (Masenyetse et al., 2015), and India (46.19%) (Chowta et al., 2018). These differences can be explained by evaluating different therapeutic regimens for the treatment of HIV in these studies since they were conducted in other countries, in which treatment recommendations are different from those adopted in Brazil. Some studies also differ by presenting different follow-up times. A prospective cohort study with 12 months of follow-up only with subjects using the EFV/TDF/3TC regimen conducted in China showed an ADRs incidence in 99.6% of subjects (Dai et al., 2020), a much higher number than observed in our study.

Most individuals with an ADR record were using the EFV/TDF/3TC regimen. The number of ADRs among individuals using the EFV-based regimen was much higher than that found among individuals under the DTG-based regimen. Results of a systematic review and meta-analysis comparing ARV regimens based on DTG and EFV suggest that treatment with DTG or low-dose EFV (400mg) is safer than treatment with 600mg EFV concerning adverse events and severe adverse events, besides causing less treatment discontinuation due to adverse events (Kanters et al., 2020).

Our study evidenced a more significant proportion of psychiatric disorders and nervous system disorders among individuals using the EFV-based regimen than individuals using DTG-based regimen. Many studies have reported neuropsychiatric events in individuals treated with DTG and EFV (Ford et al., 2015; Yombi, 2018; Hoffmann & Llibre, 2019; Fernández-Bargiela et al., 2020). However, treatment with DTG seems to be associated with fewer neuropsychiatric adverse events than EFV (Yombi, 2018; Kanters et al., 2020).

In this study, the mean time to the first ADR was different by ARV regimen, and individuals using DTG had a more extended time until the first ADR than those using EFV, which may be explained a by the higher proportion of neuropsychiatric events among individuals using EFV. As EFV has a high permeability in the blood-brain barrier, brain toxicity contributes to the higher occurrence of neuropsychiatric disorders, often reported in the first days of treatment (Gutiérrez-Valencia et al., 2009; Bertrand et al., 2021).

The results of previous studies are controversial regarding the effect of the ARV regimen on the time to develop ADRs. A retrospective cohort study carried out in Ethiopia with adults on cART found similar results to ours, and the baseline ARV regimen was related to differences in time for developing ADRs (Kibret et al., 2019). On the other hand, another retrospective study conducted in Ethiopia showed no association between the ARV regimen and the time to ADRs (Kindie et al., 2017). We could not identify studies in the literature comparing the survival time to developing ADR among individuals using regimens containing DTG and EFV, hindering comparisons with our results.

Individuals with AIDS-defining conditions at the start of treatment were more likely to have ADRs at any

time than individuals without AIDS. In other studies, the advanced clinical classification of HIV infection at the onset of treatment was also associated with a shorter time for developing ADRs (Kindie et al., 2017; Sherfa et al., 2021). Individuals with AIDS-defining conditions or advanced clinical classification have compromised immunity and, therefore, an increased risk of opportunistic infections and the use of multiple medications. In turn, multidrug use is associated with a higher risk of ADRs due to drug interactions (Mudigubba et al., 2018; Sherfa et al., 2021).

The concomitant use of other medications with cART was associated with a higher risk of ADRs at any time. This result is per the literature (Mudigubba et al., 2018; Siefried et al., 2018) since individuals on cART who use other medications have an increased risk of drug interactions and, thus, a higher risk of ADRs.

Alcohol use was associated with a lower risk of ADRs, which may be explained by the fact that it competes with drugs for binding to cytochrome enzymes. Ethanol can alter the metabolism of ARVs, which reduces the plasma concentration of ARVs (Kumar et al., 2015) and, consequently, the drug's possible adverse reactions in a usual concentration in the treatment of HIV can be reduced as well. Also, alcohol can cause acute body toxicities, such as headache and nausea, which usually occur after consuming the substance (Le Daré et al., 2019). Some of these symptoms are similar to the ADRs of ARVs, so some individuals who consume alcohol can attribute symptoms that would be ADRs to the alcohol effects, which, consequently, can lead to a lower number of ADRs reported to health professionals than the reality.

The DTG/TDF/3TC regimen was associated with a lower risk of ADRs than EFV/TDF/3TC regimen. This finding is in agreement with the literature (Nickel et al., 2021) since a systematic review study that compared the efficacy, safety, and durability of DTG against other ARVs in treatment-naive individuals showed that individuals in treatment with DTG have a lower risk of having ADRs (OR=0.6; 95%CI 0.3-0.9) than individuals on EFV treatment.

There was no association between adherence to cART and the presence of ADRs. Adherence was maintained in the final model due to clinical relevance for the assessment of ADRs, as causality was not evaluated. The occurrence of ADRs is associated with a lower chance of adherence (Carvalho et al., 2019; Cardoso et al., 2019). Non-adherence is not a predictor of ADRs, but a probable consequence of them.

cART's toxicity is a critical issue in managing the treatment of people living with HIV (Kibret et al., 2019). Individuals undergoing treatment with factors associated with ADRs described in this study should be monitored and periodically evaluated to verify the incidence of ADRs, especially very severe reactions that disable the performance of daily tasks. Thus, close monitoring and early detection of adverse events allows managing the treatment, which includes dose adjustment or change of a drug or regimen, and possibly preventing the treatment from being discontinued by the individual without medical advice.

The study's limitations are related to the use of secondary data from clinical records, which were not registered for the research, and, therefore, there is no record of aspects such as severity, causality, and duration of ADRs, limiting the assessment of these characteristics. Also, the information in the medical record usually evolves in medical appointments, which can take place over a longer time, which implies a possible overestimation of the time to developing ADRs. The main strengths of this study are the quality of data collection and robust statistical analysis to assess the time to ADRs development and associated factors. Furthermore, observational studies comparing the safety of EFV and DTG-based regimens are scarce in the literature, highlighting the originality of this study. Another strength is that ADRs were classified according to MedDRA, which facilitates comparing results with other national and international studies.

4. Conclusion

In conclusion, the DTG-based regimen had a better safety profile than the EFV-based regimen at 12 months of treatment. The mean time to develop the first ADR was 210.6 days. Behavioral (no alcohol use) and clinical (EFV-based regimen and concomitant use of other non-ARV medications) factors were associated with the incidence of ADRs and should be monitored when managing the treatment of individuals living with HIV.

Acknowledgments

The authors are grateful for the financial support provided by the scientific research support institutions. MedDRA® trademark is registered by ICH.

Funding

JCM received a national Doctoral Scholarship from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2008). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet (London, England), 372(9635), 293–299. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61113-7

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP (2008). Critério de classificação econômica. http://www.abep.org.

Batista, C.J.B, Correa, R. G., Evangelista, L. R., Fleck, K., Silva, L., Renaud, F., Vitoria, M., Doherty, M., & Benzaken, A. S. (2019). The Brazilian experience of implementing the active pharmacovigilance of dolutegravir. Medicine, 98(10), e14828. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014828

Bertrand, L., Velichkovska, M., & Toborek, M. (2021). Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy. Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, 16(1), 74–89. https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x

Cardoso, T. S., Costa, J. O., Reis, E. A., Silveira, M. R., Bonolo, P. F., Santos, S., & Ceccato, M. (2019). Which antiretroviral regimen is associated with higher adherence in Brazil? A comparison of single, multi, and dolutegravir-based regimens. Cadernos de saude publica, 35(9), e00115518. https://doi.org/10.1590/0102-311X00115518

Carvalho, P. P., Barroso, S. M., Coelho, H. C., & Penaforte, F. (2019). Factors associated with antiretroviral therapy adherence in adults: an integrative review of literature. Fatores associados à adesão à Terapia Antirretroviral em adultos: revisão integrativa de literatura. Ciencia & saude coletiva, 24(7), 2543–2555. https://doi.org/10.1590/1413-81232018247.22312017

Centers for Disease Control and Prevention – CDC (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 41(RR-17):1-19 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm

Chowta, M.N., Kamath, P., Ramapuram, J.T., Ashok Shenoy, K., Hadigal S. (2018) Evaluation of Adverse Drug Reaction Profile of Drugs Used as First-Line Antiretroviral Therapy. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 20188095609. https://doi.org/10.1155/2018/8095609

Dai, L., Su, B., Liu, A., Zhang, H., Wu, H., Zhang, T., Shao, Y., Li, J., Ye, J., Bai, S., Guo, X., & Sun, L. (2020). Adverse events in Chinese human immunodeficiency virus (HIV) patients receiving first line antiretroviral therapy. BMC infectious diseases, 20(1), 158. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4878-2

de Oliveira-Filho, A. D., Morisky, D. E., Neves, S. J., Costa, F. A., & de Lyra, D. P., Jr (2014). The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. Research in social & administrative pharmacy: RSAP, 10(3), 554–561. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2013.10.006

Fernández-Bargiela, N., Rotea-Salvo, S., Margusino-Framiñán, L., Balboa-Barreiro, V., Martín-Herranz, I., Castro-Iglesias, Á., Mena-De-Cea, Á., López-Calvo, S., Vázquez-Rodríguez, P., Míguez-Rey, E., & Cid-Silva, P. (2020). Discontinuation due to neuropsychiatric adverse events with efavirenz- and dolutegravir-based antiretroviral therapy: a comparative real-life study. European journal of hospital pharmacy : science and practice, ejhpharm-2020-002374. Advance online publication. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002374

Ford, N., Shubber, Z., Pozniak, A., Vitoria, M., Doherty, M., Kirby, C., & Calmy, A. (2015). Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 69(4), 422–429. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000606

Gutiérrez-Valencia, A., Viciana, P., Palacios, R., Ruiz-Valderas, R., Lozano, F., Terrón, A., Rivero, A., López-Cortés, L. F., & Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (2009). Stepped-dose versus full-dose efavirenz for HIV infection and neuropsychiatric adverse events: a randomized trial. Annals of internal medicine, 151(3), 149–156. https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00127

HIV-CAUSAL Collaboration, Ray, M., Logan, R., Sterne, J. A., Hernández-Díaz, S., Robins, J. M., Sabin, C., Bansi, L., van Sighem, A., de Wolf, F., Costagliola, D., Lanoy, E., Bucher, H. C., von Wyl, V., Esteve, A., Casbona, J., del Amo, J., Moreno, S., Justice, A., Goulet, J., … Hernán, M. A. (2010). The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. AIDS (London, England), 24(1), 123–137. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283324283

Hoffmann, C., & Llibre, J. M. (2019). Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. AIDS reviews, 21(1), 4–10. https://doi.org/10.24875/AIDSRev.19000023

Kanters, S., Vitoria, M., Zoratti, M., Doherty, M., Penazzato, M., Rangaraj, A., Ford, N., Thorlund, K., Anis, P., Karim, M. E., Mofenson, L., Zash, R., Calmy, A., Kredo, T., & Bansback, N. (2020). Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. EClinicalMedicine, 28, 100573. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100573

Kibret, G.D., Ayele, T.A., Tesfahun, A. (2019) Incidence and Predictors of Sever Adverse Drug Reactions Among Patients on Antiretroviral Therapy at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. Research Square. https://doi.org/ 10.21203/rs.2.9264/v2.

Kindie, E., Alamrew Anteneh, Z., & Worku, E. (2017). 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, 12(12), e0189322. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189322

Kumar, S., Rao, P. S., Earla, R., & Kumar, A. (2015). Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 11(3), 343–355. https://doi.org/10.1517/17425255.2015.996546

Le Daré, B., Lagente, V., & Gicquel, T. (2019). Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. Drug metabolism reviews, 51(4), 545–561. https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679169

Maintenance and Support Services Organization- MSSO (2021). Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) v.24.0. http://www.meddramsso.com/

Masenyetse, L. J., Manda, S. O., & Mwambi, H. G. (2015). An assessment of adverse drug reactions among HIV positive patients receiving antiretroviral treatment in South Africa. AIDS research and therapy, 12, 6. https://doi.org/10.1186/s12981-015-0044-0

Mendes, J. C., Bonolo, P. F., Ceccato, M., Costa, J. O., Reis, A., Dos Santos, H., & Silveira, M. R. (2018). Adverse reactions associated with first-line regimens in patient initiating antiretroviral therapy. European journal of clinical pharmacology, 74(8), 1077–1088. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2472-y

Molina, J. M., Clotet, B., van Lunzen, J., Lazzarin, A., Cavassini, M., Henry, K., Kulagin, V., Givens, N., de Oliveira, C. F., Brennan, C., & FLAMINGO study team (2015). Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. The lancet. HIV, 2(4), e127–e136. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2

Mudigubba, M.K., Murthy, M.K., Swaroop, A.M., M. N and Dahiya S. (2018) A systematic review of risk factors of adverse drug reactions in hospitalized patients. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 11(10):25-29. https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27759

Nickel, K., Halfpenny, N., Snedecor, S. J., & Punekar, Y. S. (2021). Correction to: Comparative efficacy, safety and durability of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: an update on a systematic review and network meta-analysis. BMC infectious diseases, 21(1), 340. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06016-8

Patel, D. A., Snedecor, S. J., Tang, W. Y., Sudharshan, L., Lim, J. W., Cuffe, R., Pulgar, S., Gilchrist, K. A., Camejo, R. R., Stephens, J., & Nichols, G. (2014). 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. PloS one, 9(9), e105653. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105653

Pimentel, G. S., Ceccato, M., Costa, J. O., Mendes, J. C., Bonolo, P. F., & Silveira, M. R. (2020). Quality of life in individuals initiating antiretroviral therapy: a cohort study. Revista de saude publica, 54, 146. https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001920

Sherfa, A., Haile, D., Yihune, M., & Sako, S. (2021). Incidence and predictors of Adverse Drug Reaction (ADR) among adult HIV positive patients on anti-retroviral treatment in Arba Minch town public health facilities, southern Ethiopia: A retrospective cohort study, 2020. PloS one, 16(5), e0251763. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251763

Shet, A., Antony, J., Arumugam, K., Kumar Dodderi, S., Rodrigues, R., & DeCosta, A. (2014). Influence of adverse drug reactions on treatment success: prospective cohort analysis of HIV-infected individuals initiating first-line antiretroviral therapy in India. PloS one, 9(3), e91028. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091028

Siefried, K. J., Mao, L., Cysique, L. A., Rule, J., Giles, M. L., Smith, D. E., McMahon, J., Read, T. R., Ooi, C., Tee, B. K., Bloch, M., de Wit, J., Carr, A., & PAART study investigators (2018). Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. AIDS (London, England), 32(1), 35–48. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001685

Taha, H., Das, A., & Das, S. (2015). Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. Infection and drug resistance, 8, 339–352. https://doi.org/10.2147/IDR.S68396

Walmsley, S., Baumgarten, A., Berenguer, J., Felizarta, F., Florence, E., Khuong-Josses, M. A., Kilby, J. M., Lutz, T., Podzamczer, D., Portilla, J., Roth, N., Wong, D., Granier, C., Wynne, B., & Pappa, K. (2015). Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 70(5), 515–519. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000790

World Health Organization - WHO (1972). International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Series WHO 1972, no 498.

World Health Organization - WHO (2020). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Yombi J. C. (2018). Dolutegravir Neuropsychiatric Adverse Events: Specific Drug Effect or Class Effect. AIDS reviews, 20(1), 14–26.

Table S1 - Complete description of adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA recorded in clinical records within 12 months from the first dispensing of antiretrovirals, according to the antiretroviral regimen, 2015-2018, Belo Horizonte, Brazil.

Adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA	All individuals n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Psychiatric disorders	**149**	**34.4**	**140**	**48.1**	**9**	**6.3**
Insomnia	41	9.5	36	12.4	5	3.5
Nightmare	35	8.1	34	11.7	1	0.7
Abnormal dreams	13	3.0	13	4.5	0	0.0
Anxiety	7	1.6	6	2.1	1	0.7
Sleep disorder	7	1.6	6	2.1	1	0.7
Irritability	5	1.2	4	1.4	1	0.7
Depressed mood	4	0.9	4	1.4	0	0.0
Listless	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Libido decreased	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Hallucination	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Agitation	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Panic attack	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Suicidal ideation	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Phonophobia	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Poor quality sleep	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Mood altered	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Apathy	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Loss of libido	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Confusional state	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Neuropsychiatric symptoms	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Claustrophobia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Attention deficit hyperactivity disorder	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Middle insomnia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Premature ejaculation	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Hallucination, visual	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Bradyphrenia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Depression	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Sleep terror	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Mood swings	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Antisocial behaviour	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Nervousness	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Gastrointestinal disorders	**134**	**30.9**	**105**	**36.1**	**29**	**20.4**
Nausea	45	10.4	35	12.0	10	7.0
Diarrhoea	34	7.9	28	9.6	6	4.2
Vomiting	20	4.6	17	5.8	3	2.1
Abdominal pain upper	11	2.5	8	2.7	3	2.1
Dyspepsia	9	2.1	6	2.1	3	2.1
Abdominal pain	3	0.7	1	0.3	2	1.4

Table S1 - Complete description of adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA recorded in clinical records within 12 months from the first dispensing of antiretrovirals, according to the antiretroviral regimen, 2015-2018, Belo Horizonte, Brazil. (Continuation)

Adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA	All individuals n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Retching	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Epigastric discomfort	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Constipation	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Dry mouth	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Salivary hypersecretion	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Odynophagia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Aphthous ulcer	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Haematochezia	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Glossodynia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Nervous system disorders	**133**	**30.7**	**109**	**37.5**	**24**	**16.9**
Dizziness	50	11.5	45	15.5	5	3.5
Headache	35	8.1	23	7.9	12	8.5
Somnolence	21	4.8	18	6.2	3	2.1
Presyncope	9	2.1	9	3.1	0	0.0
Tremor	4	0.9	3	1.0	1	0.7
Taste disorder	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Disturbance in attention	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Paraesthesia	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Amnesia	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Hypoesthesia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Hypersomnia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Dysgeusia	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Dizziness postural	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Memory impairment	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Paraesthesia oral	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Neurological symptom	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**77**	**17.8**	**71**	**24.4**	**6**	**4.2**
Rash	24	5.5	24	8.2	0	0.0
Pruritus	12	2.8	11	3.8	1	0.7
Hyperhidrosis	8	1.8	8	2.7	0	0.0
Rash maculo-papular	6	1.4	6	2.1	0	0.0
Alopecia	5	1.2	5	1.7	0	0.0
Rash pruritic	4	0.9	3	1.0	1	0.7
Urticaria	4	0.9	3	1.0	1	0.7
Drug eruption	3	0.7	2	0.7	1	0.7
Skin injury	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Erythema	3	0.7	2	0.7	1	0.7
Rash macular	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Exfoliative rash	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Dermatitis acneiform	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Rash erythematous	1	0.2	1	0.3	0	0.0

Table S1 - Complete description of adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA recorded in clinical records within 12 months from the first dispensing of antiretrovirals, according to the antiretroviral regimen, 2015-2018, Belo Horizonte, Brazil. (Continuation)

Adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA	All individuals n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
General disorders and administration site conditions	**42**	**9.7**	**39**	**13.4**	**3**	**2.1**
Asthenia	10	2.3	9	3.1	1	0.7
Pyrexia	7	1.6	6	2.1	1	0.7
Feeling drunk	6	1.4	6	2.1	0	0.0
Malaise	5	1.2	4	1.4	1	0.7
Pain	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Fatigue	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Feeling hot	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Tenderness	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Crying	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Chills	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Oedema peripheral	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Chest pain	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Feeling of body temperature change	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Renal and urinary disorders	**12**	**2.8**	**10**	**3.4**	**2**	**1.4**
Renal impairment	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Proteinuria	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Chromaturia	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Acute kidney injury	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Choluria	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Microalbuminuria	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Albuminuria	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Renal failure	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Dysuria	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	**12**	**2.8**	**9**	**3.1**	**3**	**2.1**
Decreased appetite	10	2.3	8	2.7	2	1.4
Fat intolerance	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Hypoglycaemia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Eye disorders	**11**	**2.5**	**9**	**3.1**	**2**	**1.4**
Photophobia	3	0.7	2	0.7	1	0.7
Vision blurred	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Dry eye	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Visual field defect	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Eye pruritus	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Diplopia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Blindness transient	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Eyelid oedema	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Investigations	**9**	**2.1**	**8**	**2.7**	**1**	**0.7**
Transaminases abnormal	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Transaminases increased	2	0.5	2	0.7	0	0.0

Table S1 - Complete description of adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA recorded in clinical records within 12 months from the first dispensing of antiretrovirals, according to the antiretroviral regimen, 2015-2018, Belo Horizonte, Brazil. (Continuation)

Adverse drug reactions classified according to PT and SOC MedDRA	All individuals n=433		EFV/TDF/3TC n=291		DTG/TDF/3TC n=142	
	n	%	n	%	n	%
Blood creatinine abnormal	2	0.5	1	0.3	1	0.7
Hepatic enzyme abnormal	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Albumin urine	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Blood bilirubin increased	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**7**	**1.6**	**7**	**2.4**	**0**	**0.0**
Cough	4	0.9	4	1.4	0	0.0
Dyspnoea	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**7**	**1.6**	**5**	**1.7**	**2**	**1.4**
Arthralgia	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Myalgia	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Muscular weakness	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Pain in extremity	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Muscle spasms	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	**6**	**1.4**	**5**	**1.7**	**1**	**0.7**
Vertigo	5	1.2	4	1.4	1	0.7
Tinnitus	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	**6**	**1.4**	**5**	**1.7**	**1**	**0.7**
Neutropenia	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Anaemia	1	0.2	0	0.0	1	0.7
Leukopenia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Normochromic normocytic anaemia	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Haematotoxicity	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Hepatobiliary disorders	**5**	**1.2**	**5**	**1.7**	**0**	**0.0**
Jaundice	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Ocular icterus	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Deficiency of bile secretion	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Vascular disorders	**4**	**0.9**	**4**	**1.4**	**0**	**0.0**
Hyperaemia	3	0.7	3	1.0	0	0.0
Hypotension	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Reproductive system and breast disorders	**3**	**0.7**	**3**	**1.0**	**0**	**0.0**
Gynaecomastia	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Erectile dysfunction	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Immune system disorders	**2**	**0.5**	**2**	**0.7**	**0**	**0.0**
Hypersensitivity	2	0.5	2	0.7	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	**1**	**0.2**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
Fall	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Infections and infestations	**1**	**0.2**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
Pustule	1	0.2	1	0.3	0	0.0
Data not informed	**1**	**0.2**	**1**	**0.3**	**0**	**0.0**
Data not informed	1	0.2	1	0.3	0	0.0

Note: PT: Preferred term; SOC Groups (System Organ Classes, Systemic Groups); EFV/TDF/3TC – Efavirenz 600mg/Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/Lamivudine 300mg; DTG/TDF/3TC – Dolutegravir 50mg/ Tenofovir disoproxil fumarate 300mg/ Lamivudine 300mg.