

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

JORGINO JULIO CESAR

**AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS DE GLICOSE, UREIA, CREATININA
E MARCADORES DE FUNÇÃO HEPÁTICA EM PESSOAS INICIANDO TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL COM DOLUTEGRAVIR OU EFAVIRENZ: ESTUDO DE
COORTE EM BELO HORIZONTE-MG**

Belo Horizonte
2022

JORGINO JULIO CESAR

**AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS DE GLICOSE, UREIA, CREATININA
E MARCADORES DE FUNÇÃO HEPÁTICA EM PESSOAS INICIANDO TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL COM DOLUTEGRAVIR OU EFAVIRENZ: ESTUDO DE
COORTE EM BELO HORIZONTE-MG**

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

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria das Graças Braga

Coorientadora: Prof^a. Dra. Micheline Rosa Silveira

Belo Horizonte
2022

C421a Cesar, Jorgino Julio.
Avaliação de exames laboratoriais de glicose, ureia, creatinina e marcadores de função hepática em pessoas iniciando terapia antirretroviral com dolutegravir ou efavirenz [recurso eletrônico] : estudo de coorte em Belo Horizonte-Mg / Jorgino Julio Cesar. – 2022.
1 recurso online (175 f. : il.) : pdf

Orientadora: Maria das Graças Braga.
Coorientadora: Micheline Rosa Silveira.

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 (vírus) – Tratamento – Teses. 2. Terapia antirretroviral – Teses. 3. Antirretrovirais/uso terapêutico – Teses. 4. Diagnóstico de laboratório – Teses. 5. Sangue – Exame – Teses. I. Braga, Maria das Graças. II. Silveira, Micheline Rosa. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.925



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

AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS DE GLICOSE, UREIA, CREATININA E MARCADORES DE FUNÇÃO HEPÁTICA EM PESSOAS INICIANDO A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA HIV EM USO DE DOLUTEGRAVIR OU EFVIRENZ: ESTUDO DE COORTE EM BELO HORIZONTE-MG

JORGINO JÚLIO CESAR

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

Aprovada em 09 de JUNHO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Maria das Graças Braga - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Profa. Micheline Rosa Silveira - Coorientadora (FAFAR-UFMG)
Profa. Ariane Baratta Massini de Andrade (Centro Universitário UNA)
Profa. Karine Silvestre Ferreira (Centro Universitário UNA)
Prof. Paulo Roberto Maia (Univás)
Prof. Wendel Coura Vital (UFOP)



Documento assinado eletronicamente por Paulo Roberto Maia, Usuário Externo, em 09/06/2022, às 08:15, 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 Karine Silvestre Ferreira, Usuário Externo, em 09/06/2022, às 12:59, 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 09/06/2022, às 13:10, 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 **Wendel Coura Vital**, Usuário Externo, em 09/06/2022, às 13:11, 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 **Ariane Baratta Masini de Andrade**, Usuário Externo, em 09/06/2022, às 13:12, 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 Gracas Braga Ceccato**, Professora do Magistério Superior, em 09/06/2022, às 13:24, 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 **1472116** e o código CRC **E584D57A**.

Dedico o desenvolvimento deste estudo a todos as pessoas iniciando a terapia antirretroviral no Sistema Único de Saúde (SUS) que vivem com HIV em todo o território nacional.

AGRADECIMENTOS

De início agradeço a Deus por todas as minhas conquistas.

À minha orientadora e professora Dra. Maria das Graças Braga, por acompanhar o desenvolvimento deste estudo de maneira tão dedicada e atenciosa.

À minha coorientadora, Professora Dra. Micheline, por participação ativa e brilhante na orientação desse trabalho.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PPGMAF) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) pelos excelentes trabalhos prestados em suas áreas de atuação.

A todos os colegas de curso pela parceria e excelente convivência durante a realização das matérias do PPGMAF.

Aos amigos do projeto Efetividade da Terapia Antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral (ECOART) pelos ensinamentos, carinho e dedicação ao desenvolvimento dos trabalhos.

RESUMO

O Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é considerado um problema de saúde global. A terapia antirretroviral melhorou de modo significativo a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV. O uso dos medicamentos que compõem a terapia antirretroviral para o HIV é de suma importância para reduzir e manter a carga viral em níveis indetectáveis, melhorando a qualidade de vida destas pessoas. Entretanto esses medicamentos não são isentos de reações adversas e podem causar alterações metabólicas e comprometer a função de órgãos e sistemas. Objetivou-se com este estudo monitorar os exames laboratoriais de glicemia, ureia, creatinina, bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina em indivíduos virgens de tratamento, iniciando terapia antirretroviral com esquema contendo efavirenz ou dolutegravir, buscando contribuir para o entendimento da segurança desses medicamentos em uso no mundo real, acompanhados por 72 semanas. Estudo de coorte, com o acompanhamento de pessoas que vivem com HIV e iniciando terapia antirretroviral, realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais; com dados coletados entre agosto de 2015 a dezembro de 2018. Foram acompanhados 278 indivíduos no estudo dos exames de glicose, ureia e creatinina e 234 indivíduos no estudo dos exames de função hepática. Dentre os indivíduos que usaram dolutegravir, verificou-se aumento nos valores médios de creatinina sanguínea em 24 ($p < 0,001$) e 48 ($p = 0,012$) semanas e glicose em 48 ($p = 0,017$) e 72 semanas ($p = 0,019$). Naqueles que usaram efavirenz, verificou-se aumento nos níveis de creatinina em 48 semanas ($p = 0,007$), glicose em 72 semanas ($p = 0,009$) e ureia 48 semanas ($p = 0,023$). Nas análises multivariadas pertencer ao gênero masculino ($p = 0,044$) foi um fator associado independentemente com aumento na creatinina. Uso de tabaco ($p = 0,006$), uso de drogas ilícitas ($p = 0,009$) e escolaridade maior ou igual a 13 anos de estudo, logo com maior idade ($p = 0,038$) foram independentemente associados com as alterações nos níveis de ureia. O esquema terapêutico com efavirenz (OR = 8,20; IC 95% = 1,32-51,05; $p = 0,024$) foi independentemente associado com o aumento na concentração de glicose. Os valores médios para os resultados dos exames bilirrubina total e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase e fosfatase alcalina reduziram após 72

semanas de uso do tratamento para os dois esquemas estudados. A média do valor para a bilirrubina direta daquelas pessoas em uso de EFV aumentou em 72 semanas, quando comparado com a média do valor no início do acompanhamento, ficando acima do valor de referência. Antes do tratamento, a média dos resultados para gama glutamil transferase apresentou-se acima do valor de referência em ambos os grupos de tratamento. Após o tratamento por 72 semanas com dolutegravir, a média retornou ao valor de referência e, no caso do efavirenz, a média manteve-se elevada. Os resultados do teste de Bonett para a variância e o teste de Dunnett para os exames da função hepática não mostraram diferenças estatística para um nível de significância de 5%. Isso indica que os dois esquemas terapêuticos estudados se demonstraram seguros e não causam alterações em exames laboratoriais usados como marcadores de função hepática.

Palavras-chave: tratamento HIV; terapia antirretroviral combinada; dolutegravir; efavirenz; exames laboratoriais.

ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome is considered a global health problem. Antiretroviral therapy has significantly improved the quality of life for people living with HIV. The use of the drugs that make up the antiretroviral therapy for HIV is of paramount importance to reduce and maintain the viral load at undetectable levels, improving the quality of life of these people. However, these drugs are not free of adverse reactions and can cause metabolic changes and compromise the function of organs and systems. The objective of this study was to monitor the laboratory tests of blood glucose, urea, creatinine, total, direct and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase, gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase in treatment-naïve individuals, initiating antiretroviral therapy with a regimen containing efavirenz or dolutegravir, seeking to contribute to the understanding of the safety of these drugs in use in the real world, followed for 72 weeks. Cohort study, with the follow-up of people living with HIV and initiating antiretroviral therapy, carried out in Belo Horizonte, Minas Gerais; with data collected between August 2015 and December 2018. 278 individuals were followed in the study of glucose, urea and creatinine tests and 234 individuals in the study of liver function tests. Among individuals who used dolutegravir, there was an increase in mean blood creatinine values at 24 ($p < 0.001$) and 48 ($p = 0.012$) weeks and glucose at 48 ($p = 0.017$) and 72 weeks ($p = 0.019$). In those who used efavirenz, there was an increase in creatinine levels at 48 weeks ($p = 0.007$), glucose at 72 weeks ($p = 0.009$) and urea at 48 weeks ($p = 0.023$). In the multivariate analyses, being male ($p = 0.044$) was a factor independently associated with an increase in creatinine. Tobacco use ($p = 0.006$), illicit drug use ($p = 0.009$) and schooling greater than or equal to 13 years of schooling, therefore, older age ($p = 0.038$) were independently associated with changes in urea levels. The efavirenz regimen (OR = 8.20; 95% CI = 1.32-51.05; $p = 0.024$) was independently associated with an increase in glucose concentration. The mean values for the results of the total and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase and alkaline phosphatase tests reduced after 72 weeks of treatment for the two regimens studied. The mean value for direct bilirubin of those people using EFV increased at 72 weeks, when compared with the mean value at the beginning of the follow-up, being above the reference value. Before treatment, the mean results for

gamma glutamyl transferase were above the reference value in both treatment groups. After 72 weeks of treatment with dolutegravir, the mean returned to baseline and, in the case of efavirenz, the mean remained high. Bonett's test results for variance and Dunnett's test for liver function tests showed no statistical differences at a significance level of 5%. This indicates that the two therapeutic regimens studied proved to be safe and did not cause changes in laboratory tests used as markers of liver function.

key words: HIV treatment; combination antiretroviral therapy; dolutegravir; efavirenz; laboratory tests.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo 1

Figura 1 - Diagrama de elegibilidade das pessoas incluídas no estudo.....	59
---	----

Artigo 2

Figura 1 - Diagrama de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo.....	77
---	----

Figura 2 - Variação média dos exames de função hepática em relação ao tempo de acompanhamento.....	82
--	----

Quadro 1 - Histórico abreviado dos ARV no Brasil.....	27
---	----

Quadro 2 - Pontos importantes na avaliação clínica da primeira consulta	30
---	----

Quadro 3 - Recomendação de periodicidade de consultas médicas.....	31
--	----

Quadro 4 - Frequência de solicitação de exame de LT-CD4+ para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica.....	32
--	----

Quadro 5 - Frequência de solicitação de exame de CV-HIV para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica.....	33
---	----

Quadro 6 - Exames complementares para abordagem inicial.....	33
--	----

Quadro 7 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função renal e glicose com uso de TARV utilizando EFV	43
---	----

Quadro 8 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função hepática com EFV.....	45
--	----

Quadro 9 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função renal e glicose com o uso de DTG	47
---	----

Quadro 10 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função hepática com o uso de DTG	49
---	----

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 - Características basais dos indivíduos incluídos no estudo em relação ao tratamento antirretroviral	61
Tabela 2 – Variações médias (mg/dL) e medianas nos valores de creatinina, glicose e ureia em indivíduos em uso de esquema antirretroviral tenofovir, lamivudina, dolutegravir nos tempos basal, 24, 48 e 72 semanas, Belo Horizonte-MG.....	63
Tabela 3 – Variações médias (mg/dL) e medianas nos valores de creatinina, glicose e ureia em indivíduos em uso de esquema antirretroviral tenofovir, lamivudina, efavirenz nos tempos basal, 24, 48 e 72 semanas, Belo Horizonte-MG.....	63
Tabela 4 - Análise univariada e multivariada para os exames de creatinina, ureia e glicose segundo o tempo de acompanhamento em 72 semanas e características dos participantes do estudo (n = 278).....	64

Artigo 2

Tabela 1 - Características basais das pessoas vivendo com HIV iniciando tratamento com esquema contendo Efavirenz ou Dolutegravir acompanhadas em três serviços de referência Belo Horizonte/MG	78
Tabela 2 - Teste de Bonett comparando a variância entre os indivíduos em uso de DTG e EFV, nível de significância de 95%.....	86
Tabela 3 - Teste de comparações múltiplas de Dunnett comparando a diferença das médias dos exames entre os indivíduos em uso de DTG e EFV, nível de significância de 95%	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
µmol/l	Micromol por litro
ABC	Abacavir
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina Transaminase
ARV	Antirretroviral
ARV's	Antirretrovirais
AST	Aspartato Transaminase
ATV/r	Atazanavir com reforço de ritonavir
AZT	Zidovudina
AZT/3TC	Zidovudina/Lamivudina
BT	Bilirrubina Total
CICr	Clearance de Creatinina
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
CTR's	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
CV	Carga Viral
CV-HIV	Carga Viral do HIV
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DFC	Dose Fixa Combinada
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
DRV	Darunavir
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtida
FAL	Fosfatase Alcalina
FDA	Food and Drug Administration
FPV	Fosamprenavir

FTC	Entricitabina
g/dL	grama por decilitro
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HBsAg	Antígeno da Superfície do Vírus da Hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade
HIV	Vírus Da Imunodeficiência Humana
HIV-1	Vírus Da Imunodeficiência Humana tipo1
HIV-2	Vírus Da Imunodeficiência Humana tipo 2
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
II	Inibidores da Integrase
IM	Inibidores de Maturação
IO	Infecções Oportunistas
IP	Inibidores da Protease
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRN't	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos
LDL	Lipoproteína de Densidade Alta
LPV	Lopinavir
LB	Linfócitos B
LT	Linfócitos T
MG	Minas Gerais
mg/dL	miligramas por decilitro
mL	Mililitro
MMD	Múltiplas Drogas Doses
min	minuto
MQV	Maraviroque
MS	Ministério da Saúde
NVP	Nevirapina

NFV	Nelfinavir
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
RAL	Raltegravir
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SAE	Serviço de Atenção Especializada
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TD	Tenofovir
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGE	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TPD	Tubulopatia Proximal Direta
UDI	Usuários de Drogas Injetável
UDM	Unidade de Dispensação de Medicamentos
UI	Unidades Internacionais
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 DESENVOLVIMENTO	20
2.1 O vírus HIV e aids	20
2.2 Diagnóstico.....	21
2.3 Tratamento	23
2.4 Assistência às PVHIV	29
2.4.1 Monitoramento laboratorial.....	32
2.5 Alterações laboratoriais em PVHIV	35
2.6 Alterações laboratoriais em PVHIV em uso da TARV	37
2.6.1 Alterações na função renal e glicose.....	37
2.6.2 Alterações hepáticas	40
2.7 Alterações laboratoriais e Efavirenz	42
2.7.1 Alterações na função renal e glicose.....	42
2.7.2 Alterações hepáticas	44
2.8 Alterações laboratoriais e Dolutegravir.....	46
2.8.1 Alterações na função renal e glicose.....	46
2.8.2 Alterações hepáticas	48
2.9 Objetivo	50
2.9.1 Objetivo geral	50
2.9.2 Objetivos específicos.....	50
2.10 Métodos.....	50
2.10.1 Desenho do estudo, locais e coleta de dados	50
2.10.2 Variáveis do estudo e definições.....	52
2.10.3 Aspectos éticos	53
2.11 Artigo de resultados 1.....	54
2.12 Artigo de resultados 2.....	72
2.13 Considerações finais	93
3 CONCLUSÃO.....	95
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
APÊNDICE	108
Apêndice A - Entrevista Basal	108
Apêndice B - TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	139

ANEXOS	141
Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP	141
Anexo B - Artigo científico publicado	144
Anexo C - Artigo a ser submetido.....	156

1 INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Humana (aids) que foi observada clinicamente na década de 1980. No período de 1980 a junho de 2021, foram detectados 1.045.355 casos de aids no Brasil (BRASIL, 2021). Os dados publicados no ano de 2021 pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (UNAIDS) relatam, aproximadamente, 38 milhões de pessoas ao redor do mundo vivendo com HIV (UNAIDS, 2021).

Estimava-se que, ao final de 2019, haviam aproximadamente 920 mil Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) no país, das quais 821 mil (89%) estavam diagnosticadas (BRASIL, 2020c). O estado de Minas Gerais (MG) possui prevalência de 25 casos para 100 mil habitantes, sendo Belo Horizonte a cidade com maior prevalência, 17,1 para 100 mil habitantes, com 28.195 PVHIV diagnosticadas até a data de 27 de outubro de 2020 (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2019; 2020). No Brasil no ano de 2021, 28,2 milhões de PVHIV acessavam à Terapia Antirretroviral (TARV) (UNAIDS, 2021).

No Brasil, além de serem adotadas as medidas de prevenção para o controle do vírus HIV, tem-se também a política de distribuição dos medicamentos antirretrovirais (ARV). Desde 1996, os ARV são distribuídos de forma gratuita e universal, sem custos para todas as PVHIV (COSTA *et al.*, 2018).

A política de saúde brasileira de controle do HIV tem apresentado bom desempenho sobre os indicadores de morbidade e de mortalidade, elevação da média de sobrevivência e redução da letalidade. Dentro deste panorama, a equipe multiprofissional desempenha uma função considerada essencial, que tem como intuito garantir o acesso e a adesão à farmacoterapia, bem como o seu uso de modo racional (PEREIRA *et al.*, 2019; CASTRO *et al.*, 2020). Ainda, garantir a manutenção, o controle dos estoques de medicamentos, uma adequada infraestrutura dos serviços de saúde e treinamento para todos os profissionais de saúde envolvidos, a fim de, favorecer a tendência nacional de declínio e estabilização da infecção pelo HIV (TEIXEIRA *et al.*, 2014; CASTRO *et al.*, 2020).

E a estes serviços, incluem-se realizar o monitoramento dos parâmetros laboratoriais com a realização dos exames de acompanhamento da infecção pelo HIV por meio da

contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação de Carga Viral (CV), dar suporte em caso de intercorrências, como por exemplo, na ocorrência de eventos de Reações Adversas aos Medicamentos (RAM), resistência medicamentosa a terapia implementada e assegurar uma boa adesão ao tratamento (MONTEIRO *et al.*, 2019; BRASIL, 2020c). Neste sentido, os serviços do Sistema de Informação de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e o Sistema de Informação de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) são peças chaves na produção e informações, bem como em serviços para melhorar a qualidade de vida das PVHIV (BRASIL, 2020c).

Assim, o SISCEL é utilizado em todos os estados do Brasil, contando com 92 laboratórios que realizam exames de CD4+/CD8+ e 86 laboratórios que realizam exames de carga viral do HIV. Todas as informações são armazenadas no banco de dados central, que fica no Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/aids e das Hepatites Virais, e são acessadas via internet, utilizando criptografia de dados, pelos laboratórios que realizam exames de CD4+/CD8+ e carga viral do HIV, e pelas coordenações estaduais e municipais de IST e aids (BRASIL, 2020d).

Neste sentido, cabe ainda aos profissionais que acompanham as PVHIV procederem com a solicitação e controle dos exames complementares para avaliar o estado de saúde das PVHIV. Exames estes que podem ser indicados quando necessário, e que incluem o hemograma completo com contagem de plaquetas; função renal (dosagem de creatinina e ureia); função hepática (bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina); função pancreática (amilase e lipase); colesterol total e frações; urina rotina; parasitológico de fezes; glicemia de jejum; sorologia para sífilis; sorologia para toxoplasmose; sorologia para hepatite B e C; raios-X de tórax; teste de tuberculose ou Derivado Proteico Purificado (PPD) (BRASIL, 2018; BRASIL, 2020).

Torna-se pertinente afirmar que, em 2020, a pandemia de COVID-19 impactou diretamente os serviços de saúde no mundo inteiro. No Brasil, esse panorama não foi diferente e incluiu os serviços no Sistema Único de Saúde (SUS) relacionados ao cuidado das PVHIV, que em grande parte são constituídos por serviços de referência para doenças infecciosas em geral. Dentre as modificações procedeu-se com a orientação da rede quanto à mudança no fluxo assistencial, com possibilidade de tele consultas; a ampliação do intervalo para seguimento clínico e laboratorial de

indivíduos estáveis; e a ampliação da dispensação de ARV de 30 para 60 ou até 90 dias (BRASIL, 2020c).

Acreditava-se como hipótese para o presente estudo que ao se comparar os resultados dos exames laboratoriais de pessoas que realizaram a TARV com esquemas contendo DTG ou EFV, as alterações laboratoriais causadas pelo uso do fármaco Dolutegravir seriam menos pronunciadas, visto que se trata de um medicamento mais novo, que de acordo com outros estudos em ensaios clínicos, é mais seguro para as PVHIV.

No caso de PVHIV em uso do ARV DTG, seu uso foi liberado tendo como base os ensaios clínicos preconizados para sua aprovação e utilização. Quando comparado ao número de estudos com o EFV, ainda não existem tantos estudos demonstrando a segurança do DTG na população brasileira. As publicações a respeito do DTG em coortes no Brasil são escassas, já que este medicamento começou a ser disponibilizado somente em março de 2017. Sua segurança farmacoterapêutica não é totalmente conhecida, por isso deve-se estar atento ao surgimento de possíveis RAM, bem como alterações nos exames laboratoriais, uma vez que as funções dos órgãos afetados por fármacos não são prontamente identificadas em ensaios clínicos.

Neste sentido, a interpretação dos exames laboratoriais nas PVHIV em TARV pode ser utilizada como uma importante ferramenta preditiva, ao contribuir na identificação precoce de doenças não relacionadas diretamente com o HIV, como por exemplo doença cardiovascular, câncer não associado com aids, lesão hepática, doença renal, lesão medular.

Atendendo as necessidades clínicas, nos últimos anos os protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV têm introduzido mudanças nos esquemas terapêuticos de primeira linha no Brasil. Sabe-se que a TARV combinada se encontra relacionada a várias RAM, levando a necessidade em estudar as possíveis alterações na função hepática, alterações na função renal e demais alterações metabólicas.

Nesse contexto, o presente trabalho mostra-se cientificamente relevante, e pode trazer resultados importantes para as PVHIV bem como para os profissionais que compõem a equipe multiprofissional de saúde, e que são responsáveis pelo manejo

medicamentoso e acompanhamento dos indicadores de saúde das PVHIV em uso da TARV.

A partir de todo este contexto, torna-se necessário realizar estudos que investiguem os potenciais efeitos adversos causados por fármacos utilizados em doses terapêuticas e, inclusive, avaliar o impacto/toxicidade dos novos fármacos prescritos para a terapia do HIV/aids por meio dos parâmetros laboratoriais.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 O vírus HIV e aids

A aids é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) de notificação compulsória, desde o ano de 1986, por meio da Portaria n. 542, de 22 de dezembro de 1986, e a infecção pelo HIV é de notificação compulsória desde 2014 (BRASIL, 1986; BRASIL, 2019; BRASIL, 2020; CASTRO *et al.*, 2020; BRASIL, 2021).

A infecção pelo HIV possui o vírus HIV como agente etiológico, pertencente à família dos retrovírus humanos (Retroviridae) e à subfamília dos lentivírus. Para que possa causar a infecção nos seres humanos, faz-se necessário que o vírus unifique seu material genético ao material genético da célula hospedeira, para fazer a transcrição e a tradução das proteínas virais. Até o presente momento foi descoberta a existência de 2 tipos de HIV: o HIV 1, que é considerado como o maior responsável por parte das infecções em todo o mundo, e o HIV 2 que tem sua existência quase que exclusivamente no continente africano (GALERA *et al.* 2020).

A transmissão do HIV ocorre por meio de fluídos corporais, como sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno (LAST, 2008). Para ocorrer a transmissão faz-se necessário que aconteça o contato com tais fluídos que pode ser: via sexual sem proteção (camisinha) por via oral, anal, ou vaginal; compartilhamento de seringas e agulhas; transfusão de sangue contaminado; via de transmissão vertical (da mãe para o feto, e tal contaminação pode ocorrer na gestação, no parto ou na amamentação); por instrumentos perfuro cortantes contaminados (BRASIL, 2017; COUTINHO; O'DWYER; FROSSARD, 2018; BRASIL, 2019a; BRASIL, 2020; GALERA *et al.*, 2020).

O vírus HIV infecta os linfócitos T CD4+ resultando em uma depressão imunológica. Os Linfócitos B (LB) também são afetados diretamente pela infecção e indiretamente pela função dos linfócitos T CD4+, o que pode levar à hipergamaglobulinemia policlonal e à diminuição da resposta a novos antígenos (MOLINARO, 2009).

A infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases: infecção aguda, a fase seguinte denominada de infecção assintomática ou também denominada de HIV latente e a aids que é a fase na qual surgem as doenças oportunistas. Assim, a duração de cada fase é variável, visto que, é dependente da resposta imune do indivíduo e da carga

viral. A primeira fase da infecção chamada de infecção aguda compreende o período do surgimento de sinais e sintomas inespecíficos do HIV, em geral ocorrem entre a primeira e terceira semana após a infecção. A fase seguinte que inclui todo o tempo da infecção assintomática pode ter duração de anos, até o aparecimento de infecções oportunistas e algumas neoplasias, e a presença dessas patologias define a aids (BRASIL, 2020).

Durante a infecção aguda, nem todos os indivíduos apresentam os sintomas clássicos. Os principais achados clínicos incluem febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e linfadenopatia. A maior parte dos sinais e sintomas desaparece em três a quatro semanas. A fase latente apresenta uma duração média de cerca de 10 anos, quando não realiza o tratamento. O exame físico, habitualmente, é normal, com exceção da linfadenopatia, que pode continuar após a infecção aguda. A contagem de LT-CD4+ permanece acima de 350 células/mm³, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções de origem respiratórias ou mesmo tuberculose (GALERA *et al.*, 2020). De acordo com Souza *et al.* (2020) a quantificação dos linfócitos T CD4+ é obtida por volume de sangue e os valores abaixo de 500 células/mm³ são considerados alterados. Os indivíduos com contagem de células abaixo de 200 células/mm³ estão suscetíveis a doenças oportunistas, devido a imunodeficiência.

Na fase denominada aids tem-se o surgimento das doenças oportunistas e das neoplasias. Dentre as doenças oportunistas destacam-se a pneumocistose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias de ocorrência mais comuns são Sarcoma de Kaposi (SK), linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens. A contagem de LT-CD4+ situa-se abaixo de 200 células/mm³, na maioria dos indivíduos (DAMINELLI; TRITINGER; SPADA, 2010; GALERA *et al.*, 2020).

2.2 Diagnóstico

Os testes para detecção da infecção pelo HIV são principalmente empregados em três situações no Brasil: para triagem sorológica do sangue doado com objetivo de garantir a segurança transfusional, dos hemoderivados e dos órgãos para transplante; para os estudos de vigilância epidemiológica; e para realizar o diagnóstico da infecção pelo

HIV. No país o fluxograma para o diagnóstico de indivíduos é estabelecido pelo MS e revisado semestralmente por uma equipe técnica (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017b; CASTEJON *et al.*, 2020).

O MS institui que toda pessoa com exposição sexual de risco ou diagnosticada com alguma IST deve ser testada para HIV (BRASIL, 2015; BRASIL, 2018; BRASIL, 2020; GALERA *et al.*, 2020). O diagnóstico de HIV usualmente é realizado por meio de teste de triagem ou teste inicial, que pode ser um exame laboratorial ou um teste rápido (BRASIL, 2013; BRASIL, 2020).

O teste rápido por meio da análise do sangue é feito por um profissional de saúde, e o resultado fica pronto em até 30 minutos (BRASIL, 2013; CASTEJON *et al.*, 2020). É o primeiro teste realizado para identificar possíveis indivíduos infectados pelo HIV e detecta-se anticorpos anti-HIV, ou antígenos no material coletado e testado (BRASIL, 2013).

O teste rápido também pode ser feito por meio da análise do fluido oral (BRASIL, 2016). Pelo fato de não ser invasivo pode ser utilizado fora do ambiente de um serviço de saúde. Tornando-se um importante recurso para as abordagens e cuidado que pode ser realizado por agentes comunitários de saúde, educadores sociais, etc. No entanto, esse processo de testagem é considerado apenas como triagem (BRASIL, 2017b).

Cabe ressaltar que os anticorpos podem levar até três meses para serem detectados no sangue após a exposição ao HIV, por isso é recomendado que todas as pessoas potencialmente expostas ao HIV devem ser orientadas sobre a necessidade de repetir a testagem em 30 dias e em 90 dias após a exposição (BRASIL, 2013; BRASIL, 2020).

Assim, os testes mais comumente utilizados no diagnóstico da infecção pelo HIV, e desenvolvidos logo após a descoberta do HIV foram os imunoenaios. Estes são definidos de acordo com a evolução das metodologias empregadas e contam com quatro gerações. Os imunoenaios de 1ª geração detectavam apenas IgG, são menos sensíveis do que as gerações posteriores, em média, a janela de soroconversão varia de 35 a 45 dias e, atualmente, deixaram de ser utilizados. Na comparação com os ensaios de 1ª geração, os de 2ª geração são mais sensíveis e específicos, em média, a janela de soroconversão é de 25 a 35 dias (BRASIL, 2016).

Os ensaios de 3ª geração permitiram a detecção de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) e representaram um avanço no diagnóstico da infecção recente pelo HIV. No entanto, novas tecnologias foram desenvolvidas, como os testes de 4ª geração, que possibilitam a detecção combinada de antígeno (p24) e anticorpo, permitindo reduzir o período de janela diagnóstica, que pode ser 15 dias, dependendo do ensaio utilizado (BRASIL, 2013; BRASIL, 2016; GALERA *et al.*, 2020).

Tem-se ainda, os testes complementares convencionais que são: Western Blot (WB), Imunoblot (IB) ou Imunoblot Rápido (IBR) sendo menos sensíveis que os imunoensaios de 3ª e 4ª gerações (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017; GALERA *et al.*, 2020).

Os testes moleculares são os mais eficazes para a confirmação diagnóstica, por permitirem o diagnóstico de infecções agudas e/ou recentes e apresentarem melhores custos-efetividade. No entanto, não é possível a utilização de apenas um fluxograma para cobrir todas as situações que se apresentam para o diagnóstico da infecção pelo HIV (BRASIL, 2017; BRASIL, 2018).

Os casos de infecção recente são melhor identificados por teste de 4ª geração como teste inicial e teste molecular para complementar (GALERA *et al.* 2020). Pessoas na fase crônica da infecção são identificadas com sucesso por meio de qualquer combinação de testes iniciais (imunoensaios de 3ª ou 4ª geração), seguidos por um teste complementar (WB, IB ou IBR).

Conhecer o quanto mais precoce possível a sorologia positiva para o HIV, eleva consideravelmente a expectativa e a qualidade de vida do indivíduo que vive com o vírus (CASTEJON *et al.* 2020). Desse modo, identificar precocemente a infecção proporciona acompanhamento pela equipe de saúde e tratamento no tempo adequado.

2.3 Tratamento

Quando foram identificados os primeiros casos de HIV/aids no mundo, o tratamento das pessoas consistia em fornecer apoio psicológico e tratar as infecções microbianas secundárias à doença. O uso de medicamentos Antirretrovirais (ARV's) teve início em 1987, quando o órgão norte-americano *Food and Drug Administration* (FDA) liberou

em 1986 a comercialização do medicamento contendo a zidovudina (AZT), um Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN) e usado para reduzir a CV no indivíduo. Em contrapartida, esse fármaco também é conhecido por possuir uma significativa toxicidade à medula óssea, sendo uma grave reação adversa (CIHLAR; RAY, 2010).

Desde 1996, a TARV combinada, contendo três princípios ativos de pelo menos duas classes diferentes, tem sido o padrão de tratamento para o HIV em todo o mundo (CAHN *et al.*, 2017; VIEIRA *et al.*, 2018). A expansão do acesso à TARV tem sido a principal responsável pelo declínio de 38% na frequência de aids e redução de 35% na mortalidade associada à aids desde o ano 2000 (FERREIRA; OLIVEIRA; PANIAGO, 2012; FERREIRA; SILVA, 2012; CAHN *et al.*, 2017; VIEIRA *et al.*, 2018).

Após o sucesso terapêutico atingido com a TARV, que permitiu um bom controle imunológico e virológico dos indivíduos, a infecção pelo HIV evoluiu com características de uma doença crônica (LAGATHU *et al.*, 2019; ROUTY *et al.*, 2019; SNEDECOR *et al.*, 2019; CASTRO *et al.*, 2020). O início imediato da TARV está recomendado para todas as pessoas com infecção pelo HIV, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico. O início precoce de TARV independente da contagem de LT-CD4+ reduz significativamente a mortalidade, a progressão da doença e a incidência de infecções oportunistas (ROUTY *et al.*, 2019; GALERA *et al.*, 2020).

Além disso, o tratamento de indivíduos infectados pelo HIV sem nenhuma outra IST, acompanhado pelos profissionais de saúde, que seguem adequadamente a TARV e com carga viral indetectável apresentam mínimas chances de transmitir o HIV pela via sexual (GALERA *et al.*, 2020). Contudo, o uso do preservativo deve ser continuamente recomendado como forma de cuidado adicional para evitar reinfecção pelo HIV e para prevenção de outras ISTs e hepatites (BRASIL, 2015; BRASIL, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2019; GALERA *et al.*, 2020).

No Brasil, observou-se que no ano de 2018, houve uma cobertura ARV de 60% (498 mil) e supressão viral de 54% (452 mil) entre todos os indivíduos infectados pelo HIV (CHEQUER, 2018). No entanto, busca-se, como parte das ações pactuadas de enfrentamento à epidemia de HIV, atingir a meta 90-90-90, a qual estabeleceu que,

até 2020, 90% das pessoas com HIV estivessem diagnosticadas (ampliando o acesso ao diagnóstico do HIV); que 90% estivessem em tratamento ARV (ampliar o acesso à TARV); e, destas, que 90% tenham carga viral indetectável (indicando boa adesão ao tratamento e qualidade da assistência à PVHIV) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2019; BRASIL, 2020).

No entanto, não foi possível o cumprimento destas metas estabelecidas no Brasil (PINHEIRO *et al.*, 2022). Isso porque, o compromisso assumido exige não somente que novas metodologias de cuidado e de gestão sejam implantadas, mas que também haja um comprometimento de toda a sociedade para o sucesso e alcance de tais propósitos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2019; BRASIL, 2020).

É inegável que, os avanços das pesquisas e da terapia medicamentosa permitiram o aumento da sobrevida. Concomitantemente a esse fato, surgiram ainda pesquisas com foco nas condições de vida das PVHIV após o diagnóstico, e como a qualidade de vida pode ser impactada com o enfrentamento e tratamento de uma condição crônica, infecciosa e transmissível, e ações como acompanhamento e orientações medicamentosas, para melhorar a adesão a terapia, grupos de apoio e atenção psicológica, são alguns dos estudos que buscam compreender e melhorar a vida dos indivíduos em TARV (DAMINELLI; TRITINGER; SPADA, 2010; PINTO NETO *et al.*, 2016; MONTEIRO *et al.*, 2019).

Desse modo, o acesso universal a TARV, a disseminação de informações sobre o HIV e as medidas de prevenção da transmissão possibilitaram melhorar o cenário da epidemia no país (BRASIL, 2010; SNEDECOR *et al.*, 2019). Houve queda na taxa de transmissão vertical do HIV, diminuição da morbimortalidade da infecção, aumento da expectativa e qualidade de vida das PVHIV e aids. Cabe reforçar que, o acesso das PVHIV à TARV reduz a ocorrência de infecções oportunistas e retarda o progresso da doença (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2015; PINTO NETO *et al.*, 2016; BRASIL, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2019; GALERA *et al.*, 2020).

Para o efetivo tratamento do HIV e melhoria da qualidade de vida das PVHIV, houve o desenvolvimento e aprimoramento da TARV com o passar dos anos (MBUAGBAW *et al.*, 2016; DAI *et al.*, 2020). Em longo prazo, diversos problemas associados ao

tratamento com TARV foram identificados, principalmente relacionados ao desenvolvimento de resistência viral aos medicamentos e da potencial atividade tóxica dos mesmos (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010; JI, 2017; DAI *et al.*, 2020).

Assim, novos fármacos foram desenvolvidos e novas combinações medicamentosas sugeridas, a fim de minimizar os efeitos indesejáveis gerados durante o tratamento. Vale ressaltar que a prescrição desses fármacos deve ser individualizada, utilizando diversos critérios como efetividade, tolerabilidade pela pessoa e presença de comorbidades (MBUAGBAW *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2018).

Os ARV dividem-se em classes de acordo com a função que exercem no bloqueio do ciclo do HIV na célula hospedeira (BRASL, 2018; GALERA *et al.*, 2020). As classes de ARV utilizadas são:

- a) Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRNs). Exemplos: lamivudina, tenofovir, zidovudina, abacavir, estavudina.
- b) Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs). Exemplos: efavirenz e nevirapina.
- c) Inibidores de Protease (IPs). Exemplos: atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir.
- d) Inibidores da enzima integrase (INI). Exemplos: dolutegravir e raltegravir.
- e) Inibidores de fusão e de entrada. Exemplo: enfuvirtida.

Para adultos virgens de TARV, o esquema inicial de primeira linha/escolha consiste na associação de dois ITRN/ITRNt (tenofovir/lamivudina) + inibidor de integrase (dolutegravir - DTG) (GALERA *et al.*, 2020). No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRN/ITRNt – lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) – associados ao Inibidor de Integrase (INI) – DTG. Sendo a associação DTG e tenofovir + lamivudina, chamada de 2 em 1. O tenofovir e a lamivudina são Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN). Por sua vez, o efavirenz que era utilizado como esquema de primeira linha até 2017 que é um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo a Nucleosídeos (ITRNN), tem sido substituído pelo DTG que é um inibidor da enzima integrase (HUGHES; BARBER; NELSON, 2008; BASTOS *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2018).

O fornecimento de TARV no SUS para as PVHIV no Brasil é considerado como um tratamento de destaque, e reconhecido internacionalmente, pelo fato de proporcionar acesso universal aos fármacos ARV, além de ser um serviço que acompanhou todo o processo de mudanças dos ARV ao longo dos anos (BASTOS *et al.*, 2016; NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2018; VIEIRA *et al.*, 2018; GALERA *et al.*, 2020). Para um melhor entendimento por meio de uma evolução cronológica da TARV no Brasil tem-se o Quadro 1:

Quadro 1 - Histórico abreviado dos ARV no Brasil

ANO	FATO HISTÓRICO
1988	O MS inicia o fornecimento de medicamentos para tratamento das infecções oportunistas.
1991	Fornecimento de Zidovudina.
1993	Início da produção nacional de zidovudina genérica.
1996	Lei nº 9.313/1996 (garante TARV para todas as PVHIV gratuita pelo SUS).
	Início do fornecimento de Profilaxia Pós-Exposição de Risco (PEP) - exposições de risco ocupacionais.
1999	Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (Lei dos Genéricos) produções legais de alguns ARV patenteados, antes de implementar o acordo sobre aspectos dos direitos de propriedade intelectual relacionados ao comércio em 1996.
	Aumento no número ARV fornecidos (total de 15 medicamentos).
2003	O Programa Brasileiro de Infecções Sexualmente Transmissíveis - IST/HIV/aids recebe prêmio de US\$ 1 milhão da Fundação Bill & Melinda Gates em reconhecimento às ações de prevenção e assistência no país, que abriga 150 mil pessoas em tratamento.
2007	Licenciamento compulsório do efavirenz (EFV) para uso público não-comercial.
2010	Início da disponibilização de PrEP para exposições sexuais consentidas.
2013	Adoção da associação efavirenz + tenofovir + lamivudina como esquema de primeira linha
2015	Início da distribuição de EFV + tenofovir + lamivudina em dose fixa combinada.
2017	Adoção do DTG + tenofovir + lamivudina como esquema de primeira linha.
	Início do fornecimento público da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP).
2018	Substituição de esquemas com ITRNN ou IP/ritonavir por esquemas com DTG em adultos com RAM ou dificuldade de adesão ao tratamento.
2020	Existem mais de 20 ARV diferentes no SUS (doses, apresentações, associações e forma farmacêutica variadas) nas Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) de todo o país (BRASIL, 2018).

Fonte: Elaborado a partir dos protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas do MS (2020)

Com foco nesta evolução do desenvolvimento dos ARVs, pesquisas sobre a efetividade dos ARV demonstraram que o esquema de tratamento com DTG, associado ao “2 em 1” (tenofovir e lamivudina) foi 42% mais eficaz na supressão da carga viral do HIV, em um período de seis meses, quando comparado ao “3 em 1” (combinação dos antirretrovirais EFV, TDF e 3TC), que compunha o esquema de primeira linha recomendado anteriormente ao DTG (MEIRELES *et al.*, 2019).

No entanto, a TARV pode apresentar alguns efeitos adversos e que podem se transformar em desafios para toda a equipe de saúde que trabalha com as PVHIV. Diversas alterações metabólicas como, por exemplo, dislipidemia, resistência à

insulina, intolerância à glicose e redistribuição anormal da gordura corporal, lipodistrofia, como redistribuição do tecido adiposo subcutâneo e aumento da gordura visceral são descritas após a introdução da TARV combinada (HUGHES; BARBER; NELSON, 2008; BASTOS *et al.*, 2016; CECCATO *et al.*, 2011; OLIVEIRA; OLIVEIRA; SOUZA, 2011; GRUNDY *et al.*, 2014; RONIT *et al.*, 2018).

Apesar da melhor caracterização dos mecanismos envolvidos com os IP, foi demonstrado que todas as combinações de TARV, assim como a utilização de um único medicamento, usado por longo tempo no tratamento crônico da doença levam a diversos distúrbios metabólicos, principalmente lipídico e da glicose, além de associação a lesões hepáticas, pancreáticas e renais (HUGHES; BARBER; NELSON, 2008; BASTOS *et al.*, 2016; CECCATO *et al.*, 2011; OLIVEIRA; OLIVEIRA; SOUZA, 2011; GRUNDY *et al.*, 2014; RONIT *et al.*, 2018).

Os recentes esquemas terapêuticos para o HIV têm demonstrado induzir a dislipidemia e, assim, contribuir para o aumento o risco para doenças cardiovasculares e resistência à insulina (PINTO NETO *et al.*, 2016; FALUDI *et al.*, 2017). No estudo de Bergersen e colaboradores (2004) demonstrou-se que a prevalência de doença cardiovascular em indivíduos utilizando a TARV combinada foi 11,3% e nos controles, 5,3%.

Há relatos da associação entre a dosagem de albumina sérica com o risco de desenvolver sérios eventos não aids, como doença cardiovascular, câncer não associado com aids, lesão hepática e doença renal. A diminuição nos níveis séricos de albumina associa-se positivamente ao risco de sérios eventos não aids nas PVHIV, podendo causar a morte por eventos não aids, ou seja, a baixa concentração de albumina foi fortemente associada à morte de PVHIV, mesmo com alta contagem de linfócitos CD4 e CV não detectável (RONIT *et al.*, 2018).

O DTG tem um perfil de efeitos colaterais menos pronunciados quando se realiza comparação com outros fármacos ARV comumente prescritos (FETTIPLACE *et al.*, 2017; SNEDECOR *et al.*, 2019). Foi demonstrado uma menor taxa de toxicidade do Sistema Nervoso Central (SNC) em indivíduos que recebiam DTG quando foi comparado com o EFV. A depressão também foi relatada ser numericamente maior em pessoas tratados com EFV (cerca de 11%) do que em outros grupos de tratamento

(FETTIPLACE *et al.*, 2017). A OMS recomenda um regime baseado em DTG como terapia de primeira linha preferida para os indivíduos virgens de tratamento com HIV-1 (DORWARD *et al.* 2018; KOUANFACK *et al.*, 2019; SNEDECOR *et al.*, 2019; PHILLIPS *et al.*, 2020). Diante destas considerações, faz-se necessário entender quais são as principais alterações laboratoriais que podem ocorrer em PVHIV em uso de TARV com esquemas farmacoterápicos contendo DTG ou EFV.

2.4 Assistência às PVHIV

A assistência às PVHIV é um direito e de acordo com o que estabelece a Constituição Federativa Brasileira, assim, como todo e qualquer cidadão brasileiro, têm obrigações e garantias. Entre eles, está o acesso à saúde pública, afiançados pela legislação (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2020a).

O Brasil possui legislação específica para consolidar os direitos das PVHIV, criada no ano de 1989. A Declaração dos Direitos Fundamentais da Pessoa Portadora do Vírus da aids, estabelece que: todos os indivíduos têm direito à informação clara, exata, sobre a aids; os indivíduos que vivem com a infecção têm direito a informações específicas sobre sua condição; direito à assistência e ao tratamento, dados sem qualquer restrição, garantindo sua melhor qualidade de vida (BRASIL, 2020a). Assim, a Lei Federal nº 9.313, de 13 de novembro de 1996, apresenta-se como uma verdadeira conquista da sociedade brasileira organizada, porque garantiu o acesso universal e gratuito ao tratamento ARV no Brasil. Ao longo do tempo, foi também estruturado, no país, o acesso da população aos exames de monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV, e ainda acesso aos insumos e as ações voltadas a prevenção (BRASIL, 1996; BRASIL, 2010).

Com o intuito de garantir esses direitos os serviços de assistência às PVHIV a assistência ambulatorial para estes indivíduos é realizada em diferentes serviços do SUS, além dos ambulatórios exclusivos para atendimento às IST's e HIV/aids. Tais serviços encontram-se disponibilizados em policlínicas municipais ou estaduais, hospitais de referência, Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA's), Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR's) além de outras Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM's). Neste sentido, na primeira consulta se deve abordar sobre as formas de transmissão, o

acompanhamento e o significado dos exames laboratoriais (como contagem de carga viral de CD4) e possíveis eventos adversos em curto e longo prazo relacionados à TARV. Além de abordar pontos importantes (BRASIL, 2018), como os apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Pontos importantes na avaliação clínica da primeira consulta

Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	Explicar a doença: <ul style="list-style-type: none"> • Transmissão, história natural, significado da contagem de LT-CD4+ e do exame de carga viral, impacto da terapia antirretroviral (TARV) na morbimortalidade • Discutir o tempo provável de soropositividade • Fazer revisão e documentação do primeiro exame anti-HIV • Checar se há contagens de LT-CD4+ e exames de CV-HIV anteriores • Discutir uso de ARV e se houve eventos adversos prévios (ex.: com uso de PEP e PrEP)
História médica atual e passada	Avaliar: <ul style="list-style-type: none"> • História de tuberculose, prova tuberculínica, profilaxia e/ou tratamento prévio • História de doença mental • Infecções Oportunistas (IO) prévia ou atual e necessidade de profilaxia para IO • Outras infecções ou comorbidades atuais e/ou pregressas • Histórico de imunizações • Uso de medicamentos, práticas complementares e/ou alternativas
Riscos e vulnerabilidades	Avaliar: <ul style="list-style-type: none"> • Parcerias e práticas sexuais • Utilização de preservativos e outros métodos de prevenção • História de sífilis e outras IST • Uso de tabaco, álcool e outras drogas • Interesse em reduzir os danos à saúde
História psicossocial	Avaliar: <ul style="list-style-type: none"> • Reação emocional ao diagnóstico • Análise da rede de apoio social (família, amigos, organizações não governamentais) • Nível educacional • Condições de trabalho, domicílio e alimentação
História reprodutiva	Discutir/avaliar: <ul style="list-style-type: none"> • Desejo de ter filhos • Métodos contraceptivos • Estado sorológico de parceiro e filhos
História familiar	Revisar histórico de: <ul style="list-style-type: none"> › Doenças cardiovasculares e hipertensão › Dislipidemias › Diabetes › Neoplasias

Fonte: Brasil (2018)

Quanto ao atendimento, a periodicidade das consultas médicas devem seguir o consenso preconizado pelo MS. Desse modo, após a introdução ou alteração da TARV recomenda-se o retorno entre sete e 15 dias. Para a fase que compreende o período de adaptação, são propostos retornos mensal/bimessal até a adaptação à TARV. PVHIV em TARV sem supressão viral, sintomático ou comorbidades não controladas, as consultas são individualizadas, assim como para as que ainda não

iniciaram a TARV. Os indivíduos com quadro clínico estável poderão retornar para consultas em intervalos de até seis meses; nesses casos, exames de controle também poderão ser realizados com periodicidade maior (BRASIL, 2010; BRASIL, 2017a; BRASIL, 2018).

É preconizado no Brasil (2017a, p. 26) que, “nos intervalos entre as consultas médicas, as informações quanto a importância da adesão a TARV seja trabalhada por outros profissionais da equipe multiprofissional”. A periodicidade das consultas médicas, e os objetivos de cada intervalo de retorno encontram-se descritas no Quadro 3.

Quadro 3 - Recomendação de periodicidade de consultas médicas

SITUAÇÃO	INTERVALO DE RETORNO	OBJETIVOS PRINCIPAIS
Após introdução ou alteração da TARV	Entre 7 e 15 dias	Observar e manejar eventos adversos imediatos e dificuldades relacionadas à adesão. Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde.
Até adaptação à TARV	Mensal/bimestral	Observar e manejar eventos adversos tardios e dificuldades relacionadas à adesão em longo prazo. Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde.
PVHIV em TARV com supressão viral e assintomática	Até 6 meses	Observar e manejar eventos adversos tardios e dificuldades relacionadas à adesão em longo prazo. Avaliar manutenção da supressão viral e eventual falha virológica. Manejar comorbidades.
PVHIV em TARV sem supressão viral, sintomática ou com comorbidades não controladas	Individualizar	Avaliar falhas na adesão e seus motivos. Verificar possibilidade de resistência(s) viral(is) à TARV e necessidade de troca. Avaliar e investigar sintomas. Manejar comorbidades não controladas.
PVHIV que ainda não iniciaram TARV	Individualizar	Avaliar motivos de recusa da TARV e abordar benefícios do uso. Avaliar e investigar sintomas. Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde.

Fonte: Elaborado com base em: Brasil (2010), Brasil (2017a) e Brasil (2018)

Para esta assistência faz-se necessário estabelecer pontos de referência e contrarreferência, para o correto encaminhamento e posterior tratamento, para favorecer o atendimento adequado das necessidades específicas de cada usuário do SUS. Visto que, somente com todos estes serviços de assistência conquistados e construídos, em sintonia com princípios e diretrizes de equidade, integralidade e participação social que regem o SUS (BRASIL, 2010; COUTINHO; O'DWYER; FROSSARD, 2018, BRASIL, 2018; BRASIL, 2020; BRASIL, 2020c).

2.4.1 Monitoramento laboratorial

Tão importante quanto ter as consultas, o acompanhamento com a equipe de saúde, o acesso a TARV, realizar os exames laboratoriais fazem parte da organização da prestação de serviços para as PVHIV, bem como, ter o devido monitoramento e o acompanhamento, por meio da oferta dos exames pelo SUS, e que são realizados sem custo para os indivíduos. Tais serviços garantem uma assistência pautada na integralidade e na qualidade (COUTINHO; O'DWYER; FROSSARD, 2018, BRASIL, 2018; BRASIL, 2020). O MS produz orientações normativas gerais para os serviços, como os protocolos clínicos para tratamento e manejo da infecção pelo HIV, além das normas técnicas aditivas a este (NEMES *et al.*, 2013).

No que se refere ao acompanhamento dos exames laboratoriais da infecção pelo HIV utilizando contagem de LT-CD4+ é possível avaliar o grau de comprometimento do sistema imune, e a recuperação da resposta imunológica com o tratamento adequado (BRASIL, 2018). Sua contagem tem muita relevância na avaliação inicial, assim, o seguimento desse exame é sumarizado no Quadro 4.

Quadro 4 - Frequência de solicitação de exame de LT-CD4+ para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica

SITUAÇÃO CLÍNICA	CONTAGEM DE LT-CD4+	FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO
PVHIV: › Em uso de TARV; e › Assintomática; e › Com carga viral indetectável	CD4 <350 células/mm ³	A cada 6 meses ^(b)
	CD4 >350 células/mm ³ em dois exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo	Não solicitar
PVHIV que NÃO apresentem as condições acima, tais como: › Sem uso de TARV; ou › Evento clínico ^(a) ; ou › Em falha virológica	Qualquer valor de LT-CD4+	A cada 6 meses ^(b)
(a) Infecções (inclusive Infecções Oportunistas - IO), toxicidade e possíveis causas de linfopenias (neoplasias, uso de interferon etc.). (b) Indivíduos em uso de profilaxia de IO podem ter a frequência de solicitação de contagem de LT-CD4+ reduzida para três meses, para avaliar critérios de resposta imunológica para suspensão ou manutenção da profilaxia.		

Fonte: Brasil (2018)

O acompanhamento da PVHIV por meio de exame da CV-HIV é considerado o padrão-ouro para monitorar a efetividade da TARV e detectar precocemente problemas de adesão em PVHIV (BRASIL, 2018). Nesse sentido, a frequência de solicitação dos exames de CV-HIV para monitoramento laboratorial de PVHIV, de

acordo com a situação clínica, e os seus principais objetivos encontra-se sumarizada no Quadro 5.

Quadro 5 - Frequência de solicitação de exame de CV-HIV para monitoramento laboratorial de PVHIV, de acordo com a situação clínica

SITUAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO	DE	PRINCIPAIS OBJETIVOS
PVHIV em seguimento clínico	A cada 6 meses		Confirmar continuidade da supressão viral e adesão do paciente
Início de TARV ou modificação de TARV por falha virológica	Após 8 semanas do início de TARV ou de novo esquema TARV		Confirmar resposta virológica adequada à TARV ou ao novo esquema de TARV e adesão do paciente
Confirmação de falha virológica	Após 4 semanas da primeira CV-HIV detectável		Confirmar falha virológica e necessidade de solicitação de exame de genotipagem

Fonte: Brasil (2018)

Na primeira consulta para o indivíduo assintomático, além da anamnese e exame físico completos, devem ser solicitados exames complementares (FRANCO, 2016). A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico auxilia a avaliação da condição geral de saúde, a pesquisa de comorbidades, a presença de coinfeções e a urgência no início da TARV, como é preconizado pelo MS (FRANCO, 2016; BRASIL, 2018).

Também preconiza-se fornecer informações laboratoriais basais pré-tratamento, bem como orientar sobre a necessidade de realização de imunizações ou profilaxias (FRANCO, 2016; BRASIL, 2018). A indicação dos exames complementares que devem ser solicitados na primeira consulta é embasada de acordo com as diretrizes fornecidas pelo MS, e são listados no Quadro 6.

Quadro 6 - Exames complementares para abordagem inicial

Contagem de LT-CD4+ e exame de Carga Viral HIV (CV-HIV) Genotipagem pré-tratamento ^(a) Hemograma completo Glicemia de jejum Dosagem de lipídios [colesterol total, <i>High Density Lipoproteins</i> (HDL), <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL), triglicerídeos] Avaliação hepática e renal [Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase alcalina (FA), Bilirrubina Total (BT) e frações, Creatinina (Cr), exame básico de urina] Teste imunológico para sífilis Testes para hepatites virais (anti-HAV, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs para verificação de imunização) IgG para toxoplasmose Sorologia para HTLV I e II e Chagas ^(b) Prova tuberculínica (PT) Radiografia de tórax
--

Fonte: Adaptado de Brasil (2018)

Legenda:

- (a) Indicada apenas para gestantes, casos novos com coinfeção TB-HIV, pessoas que tenham se infectado com parceria em uso de TARV e crianças e adolescentes pré-tratamento com ARV.
(b) Triagem para indivíduos oriundos de áreas endêmicas.

Pode-se ainda, de acordo com o serviço ter uma lista mais extensa de exames e assim, além dos citados anteriormente velocidade de hemossedimentação (VHS), atividade da protrombina, Tempo Atividade Protrombina (TAP), Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (PTT); Bioquímica: glicose, ureia, sódio, potássio, proteínas (albumina e globulinas), ácido úrico, amilase, Gama Glutamil Transpeptidase (GGT), Lactato Desidrogenase (LDH); Teste Tuberculíneo (PPD); Exame Parasitológico de Fezes (EPF); Urina Rotina. As sorologias como Antígeno de Superfície da Hepatite B (HBsAg), Hepatite B Anticorpos Totais (Anti-HBc total), Hepatite C Anticorpos (anti-HCV), Vírus T-Linfotrópico Humano Anticorpos (anti-HTLV), ELISA para sífilis, sorologia para Chagas (RIF e ELISA), ELISA para Toxoplasmose (FRANCO, 2016).

O acompanhamento laboratorial é uma parte importante da assistência as PVHIV, visto que, auxilia na tomada de decisão do médico com relação ao tratamento proposto, aponta para a necessidade de troca dos medicamentos, contribui com o acompanhamento clínico, auxilia na avaliação da condição geral de saúde do indivíduo, indica a efetividade da TARV, e ainda auxilia na pesquisa de comorbidades quando se segue a frequência de solicitação de exame preconizada pelo MS (BRASIL, 2018).

Diversos medicamentos usados na TARV, por serem nefrotóxicos, podem provocar danos aos rins a ponto de reduzir a função renal (KIRSZTAJN, 2007; PINTO NETO *et al.*, 2011; ABENSUR, 2011; KOTEFF *et al.*, 2013; ROSSI *et al.*, 2012; MAGGI *et al.*, 2014; KABORÉ *et al.*, 2016; MILBURN; JONES; LEVY, 2017; NYENDE *et al.*, 2020). Ressalte-se ainda que a avaliação laboratorial da função renal é de extrema importância para a monitoração de comorbidades, uma vez que, a maior parte das doenças renais só se manifesta de modo clínico quando a função renal já se encontra comprometida em torno de 50% a 75% (FRIEDL *et al.*, 2009; JAO; WYATT, 2010; ABENSUR, 2011; ZHAO *et al.*, 2015; DUSSE *et al.*, 2015).

Além disto, a TARV pode levar ao desenvolvimento da resistência à insulina e homeostase anormal da glicose, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e DM (TSUDA *et al.*, 2012). Diante de tais informações, faz-

se necessário realizar o monitoramento dos exames laboratoriais relacionados com as alterações hepáticas das pessoas em TARV, em especial aqueles que apresentam coinfeção pelo Vírus da Hepatite B (HVB) e Vírus da Hepatite C (HVC). Os exames laboratoriais de função hepática deverão ser realizados antes, durante e após o tratamento das hepatites (BRASIL, 2019a). Neste sentido, cabe enfatizar que se faz necessário realizar o monitoramento dos exames laboratoriais como parte da assistência as PVHIV.

2.5 Alterações laboratoriais em PVHIV

A própria infecção pelo HIV, como apontado na literatura, possui a capacidade de causar nos indivíduos alterações nos principais parâmetros bioquímicos, e ainda as PVHIV em uso da TARV podem também apresentar modificações em seus exames laboratoriais. Podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais, sendo a plaquetopenia um achado comum, embora sem repercussão clínica na maioria dos casos. Além disso, anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia leves podem estar presentes (REDIG; BERLINER, 2013; BRASIL, 2017a; BRASIL, 2018).

Sobre as alterações hematológicas nas PVHIV, estima-se que a anemia afeta 1,62 bilhão de indivíduos, ou seja, quase um quarto da população mundial pode apresentar uma redução na quantidade de hemoglobina (JAGANATH *et al.*, 2014). O que também se apresenta como uma complicação comum da infecção pelo HIV (REDIG; BERLINER, 2013; JAGANATH *et al.*, 2014). Com etiologias que incluem a própria infecção pelo HIV, perda de sangue gastrointestinal e/ou menstrual, infecções oportunistas, neoplasias, medicamentos e desnutrição (JAGANATH *et al.*, 2014).

A anemia é comum em indivíduos com infecção pelo HIV assintomáticos ocorrendo em, aproximadamente, 30% dos casos, e taxas extremamente altas são encontradas naqueles com os sintomas da aids, chegando a 80% (DAMINELLI; TRITINGER; SPADA, 2010; OLIVEIRA; OLIVEIRA; SOUZA, 2011).

No ano de 1996, uma série de novas alterações anatômicas e metabólicas passaram a ser descritas em PVHIV. Visto que, a infecção pelo HIV produz alteração no perfil lipídico e a dislipidemia associada ao vírus HIV é muito similar à observada em outras infecções virais crônicas (SOARES; COSTA, 2011; CHAUVIN *et al.*, 2013). Uma possível explicação deve-se aos níveis elevados de Interferon- α na infecção pelo HIV

em fases avançadas que se correlacionam com níveis elevados de triglicérides, devido à diminuição do metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Do mesmo modo, níveis elevados de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) ocorrem em PVHIV, principalmente durante alguma infecção oportunista, interferindo no metabolismo de ácidos graxos, na oxidação lipídica e atenuando a supressão da lipólise, desta forma desencadeando hipertrigliceridemia (VIRANI *et al.*, 2011).

A respeito das alterações da função renal, de acordo com os fatos históricos, a associação entre HIV e doenças renais foi primeiramente descrita no ano de 1984, em Miami e Nova York, por investigadores que relataram uma série de casos de PVHIV que desenvolveram proteinúria e perda de função renal. Esse quadro ficou inicialmente conhecido como nefropatia associada ao HIV (NAHIV) (GARDNER *et al.*, 2003).

O espectro das doenças renais dos indivíduos infectados pelo HIV é bastante extenso, variando desde quadros de perda aguda de função renal a quadros de perda crônica da função, ambos com envolvimento possível dos diversos segmentos renais (vasos, glomérulos, túbulos, interstício) e extrarrenais (alterações volêmicas, doenças do ureter e da bexiga) (TITAN, 2013).

Vários estudos têm demonstrado alta carga viral e baixa contagem de CD4 como fatores de risco para Doença Renal Crônica (DRC) ou menor progressão da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em PVHIV. Entretanto, a prevalência de NAHIV diminuiu com o uso da TARV, mas, permanece quase quatro vezes maior o risco de doença renal, incluindo DRC, nas PVHIV em comparação com a população em geral (KABORÉ *et al.*, 2016).

Outro fato que merece ser mencionado é que a prevalência de afecções renais tem aumentado nas PVHIV (FRIEDL *et al.*, 2009). A prevalência de sorologia positiva para HIV em indivíduos em diálise crônica foi de 0,7% em 2013 e 1% em 2016 (SESSO *et al.*, 2003). Provavelmente, isso pode ser reflexo do aumento das afecções renais na população geral não infectada, já que fatores de risco como diabetes mellitus e hipertensão arterial têm aumentado nesta população (FRIEDL *et al.*, 2009).

A doença hepática relacionada ao HIV é uma causa significativa de morbimortalidade, tanto antes de iniciar a TARV combinada, quanto particularmente na fase de

tratamento com esta terapia. A maioria dos dados vem de países de alta renda, identificando a mortalidade relacionada ao fígado como a principal causa de mortalidade não relacionada a aids; e os dados que avaliam a patologia hepática em PVHIV são limitados e, geralmente, antecedem a disponibilidade de TARV combinada (SONDERUP *et al.*, 2015).

2.6 Alterações laboratoriais em PVHIV em uso da TARV

2.6.1 Alterações na função renal e glicose

Ao avaliar a incidência de testes bioquímicos alterados no primeiro ano da TARV constatou-se que a idade é um fator considerável, porque os testes bioquímicos alterados foram maiores nos idosos quando comparado com as pessoas mais jovens (ORLANDO *et al.*, 2006; KRAMER *et al.*, 2009). Um estudo realizado em uma instituição hospitalar no noroeste da Etiópia determinou que as PVHIV têm uma alta frequência de Diabetes Mellitus (DM) entre os indivíduos com HIV (ABEBE *et al.*, 2016).

A função atribuída aos rins é, entre outras, filtrar o sangue com o objetivo de eliminar substâncias que são prejudiciais ao organismo, como por exemplo a ureia, creatinina, ácido úrico, etc. Os rins, ainda, mantem um constante equilíbrio hídrico, por eliminar o excesso de água, sais e eletrólitos, evitando, assim, o aparecimento de edemas e aumento da Pressão Arterial (PA); agem na produção e secreção de substâncias, como a eritropoetina, que participa na formação de glóbulos vermelhos, a vitamina D que ajuda na absorção do cálcio e a renina que atua na regulação da PA (HALL, 2017)

Neste sentido, a avaliação laboratorial da função renal é de extrema importância na prática clínica, tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico das doenças renais, bem como para a monitoração de comorbidades. Neste contexto, a solicitação de exames laboratoriais torna-se indispensável, para monitorar a função renal e mitigar os danos à função renal causados pela ação dos fármacos ARVs ou pela ação de seus metabólitos (FRIEDL *et al.*, 2009; JAO; WYATT, 2010; ABENSUR, 2011; ZHAO *et al.*, 2015; DUSSE *et al.*, 2015).

Para realizar a avaliação da função renal ou o estudo do estado funcional dos rins os biomarcadores da função renal mais comumente solicitados para as PVHIV,

portanto, são creatinina, ureia e cálculo de clearance de creatinina ou taxa de filtração glomerular (TFG) (DUSSE *et al.*, 2015). Os valores de referência para a creatinina são 0,6-1,2 mg/dL, para a ureia 16-40 mg/dL, para os valores de referência da TFG por meio do cálculo da equação de Cockcroft-Gault devem resultar em valores acima de 90 mL/min/1,73m² (FRIEDL *et al.*, 2009; JAO; WYATT, 2010; PINTO NETO *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2015; ABORÉ *et al.*, 2016; HALL, 2017; BRASIL, 2018).

Como exemplos de ARV's com potencial para nefrotoxicidade cita-se: indinavir, tenofovir que são medicamentos associados com o desenvolvimento de nefropatias. Tais medicamentos apresentam diferenças no perfil de segurança renal, embora a maior parte deles já tenha sido associada a algum grau de nefrotoxicidade (KIRSZTAJN, 2007; PINTO NETO *et al.*, 2011; ABENSUR, 2011; KOTEFF *et al.*, 2013; ROSSI *et al.*, 2012; MAGGI *et al.*, 2014; KABORÉ *et al.*, 2016; MILBURN; JONES; LEVY, 2017; NYENDE *et al.*, 2020). Assim, TDF deve ser evitado em indivíduos com a função renal prejudicada ou alterada (RUTHERFORD; HORVATH, 2016).

Existem evidências de que o TDF por ser diretamente secretado, pode ocasionar Tubulopatia Proximal Direta (TPD), fato que contribui para o surgimento de glicosúria, aminoacidúria, hipofosfatemia e redução da TFG. Portanto, é fundamental que se monitore a função renal antes (creatinina, ureia e cálculo de clearance de creatinina ou TFG) e no decorrer da terapia medicamentosa para tratamento do HIV/aids utilizando o TDF (JAO; WYATT, 2010; ZHAO *et al.*, 2015). A função tubular precisa ser cuidadosamente monitorada com testes como proteinúria, fosfatemia, glicosúria e dosagem de ácido úrico. No entanto, marcadores mais específicos e sensíveis de danos tubulares ainda não estão disponíveis em todos os laboratórios clínicos (MAGGI *et al.*, 2014).

Deste modo, em pessoas com doença renal prévia, a associação TDF + 3TC é contraindicada devido à nefrotoxicidade do medicamento, particularmente em diabéticos, hipertensos, idosos, pessoas com baixo peso corporal (especialmente mulheres), infecção pelo HIV avançada ou insuficiência renal pré-existente e no uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos (BRASIL, 2018).

No estudo EuroSIDA, avaliou-se a incidência da redução do clearance de creatinina para níveis abaixo de 60 mL/min na população de indivíduos utilizando TARV em

acompanhamento regular, por meio de registro disponível de mais de dois resultados de creatinina sérica no intervalo mínimo de três meses. Percebeu-se que a utilização de TDF foi fator de risco associado à nefropatia, e intensificado pelo uso combinado com ritonavir, atazanavir ou lopinavir (MACROFT *et al.*, 2010).

Outro fato importante na alteração da função renal são as interações medicamentosas. Assim, a eliminação renal de ARV's ou outros medicamentos utilizados em PVHIV pode estar propensa a outras interações medicamentosas renais que podem modificar o risco de lesão renal. Uma interação entre TDF e anti-inflamatórios não esteroides pode acarretar risco de acúmulo de TDF nas células tubulares, favorecendo a ocorrência de lesão tubular renal (GUTIÉRREZ *et al.*, 2014).

As PVHIV tratadas com novos medicamentos precisam ser monitoradas mensalmente durante os primeiros três meses, e posteriormente trimestralmente. Após esse período os parâmetros laboratoriais estando dentro dos valores de referência e a pessoa não possuindo coinfeções os exames laboratoriais podem ser realizados a cada seis meses (ZHAO *et al.*, 2015; COUTINHO; O'DWYER; FROSSARD, 2018, BRASIL, 2018; BRASIL, 2020). Nos casos de PVHV tratadas com novos fármacos caso ocorram alterações deve-se proceder com acompanhamento laboratorial a cada quatro semanas (BRASIL, 2018).

Embora a TARV combinada tenha mostrado reduzir a DRC em pessoas infectadas com HIV (principalmente pelo controle rápido da infecção viral e lesão renal aguda associada a nefropatia associada ao HIV, infecção oportunista ou lesão renal glomerular imune), alguns medicamentos ARV mostraram ser nefrotóxicos e associados à piora da função renal (MILBURN; JONES; LEVY, 2017).

No entanto, a Insuficiência Renal Aguda (IRA) em PVHIV, pode ser provocada por fatores extrarrenais, como hipovolemia, hipotensão arterial e também pela necrose tubular aguda, o que podem explicar, a elevação nas análises de ureia e de creatinina (FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a realização pelo menos anualmente, de exames de urina e de avaliações de função renal nos indivíduos infectados. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) recomenda que todos os indivíduos, no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, sejam submetidos a

rastreamento de proteinúria em amostra de urina e ao cálculo estimado da função renal, por meio da filtração glomerular que pode ser estimada com as fórmulas disponíveis, como a *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD) e a Cockcroft-Gault (PINTO NETO *et al.*, 2011).

Quanto as alterações laboratoriais relacionadas a glicose, a TARV pode levar ao desenvolvimento da resistência à insulina e homeostase anormal da glicose, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes (TSUDA *et al.*, 2012).

Orlando *et al.* (2006) avaliaram a incidência de eventos adversos no primeiro ano da TARV em 159 PVHIV (com 50 anos de idade ou mais) *versus* 118 PVHIV (com idades entre 25-35 anos). A quantidade de indivíduos com testes bioquímicos alterados foi maior nos idosos quando comparado com as pessoas mais jovens, com um risco relativo para anormalidades nos níveis de glicose, colesterol total (CT), colesterol HDL e triglicerídeos. Os autores observaram que o pico de incidência de alterações metabólicas ocorreu 24 semanas após o início do tratamento em ambos os estudos realizados.

Neste sentido, cabe aos profissionais da equipe multidisciplinar, monitorar cuidadosamente a função renal, com o objetivo de identificar possíveis alterações sugestivas de comprometimento renal (MAGGI *et al.*, 2014). Faz-se necessário monitorar a função renal, devido à presença de outros fatores de risco para doença renal, como idade crescente das PVHIV e nefrotoxicidade cumulativa de outros ativos nos esquemas terapêuticos usando ARV's (PINTO NETO *et al.*, 2011; JOSHI *et al.*, 2018).

2.6.2 Alterações hepáticas

As alterações hepáticas podem ser explicadas como uma situação em que as funções do fígado podem encontrar-se hipofuncionais, o que implica em dificuldades do órgão em desempenhar suas funções fisiológicas normais. As alterações podem ser classificadas como aguda ou crônica, e cada uma delas pode ser dividida em natureza benigna ou maligna. Assim, os sinais e sintomas da alteração hepática dependem de sua intensidade, e podem ser decorrentes de hepatite viral, cirrose e hepatopatia alcoólica ou medicamentosa. Se leve, tem-se manifestações ligeiras ou mesmo

assintomática; se moderada, as manifestações são evidentes; nos casos graves, tem-se manifestações muito evidentes e complicações sérias. Para ocorrer insuficiência hepática deve haver uma lesão de grande parte do fígado (HALL, 2017).

Com o objetivo de realizar a avaliação da função hepática são solicitados exames dos analitos laboratoriais, sendo os mais usados Bilirrubina Total (BT), Bilirrubina Direta (BD), Bilirrubina Indireta (BI), Fosfatase Alcalina (FAL), Gama Glutamil Transferase (GGT), Aspartato Amino Transferase (AST), Alanina Amino Transferase (ALT) (SONDERUP *et al.*, 2015; HALL, 2017; BRASIL, 2018; CATTANEO *et al.*, 2020).

Existem indicações que alguns ARV's administrados aos indivíduos de modo isolado ou em combinação aumentam o risco de comorbidades. Embora algumas RAM aos medicamentos ARV sejam contornadas ou toleradas, algumas podem ser muito graves e fatais. Por exemplo, lesões hepáticas emergiram como importante causa de morte não relacionada à aids entre PVHIV (JI, 2017).

Os IP's são possíveis causadores de comorbidades, especialmente sobre os parâmetros hepáticos. O Ritonavir por exemplo, pode causar esteatose hepática. Além disso, no fígado e hepatócitos, os IP's parecem inibir a degradação do proteossoma de apolipoproteína B, que é responsável por capturar as partículas de LDL circulantes no sangue e, posteriormente, internalizá-las dentro do fígado (importante esclarecer que o grande problema do LDL é quando ele está na circulação e não quando está nas células hepáticas, assim, quanto maior o número de receptores de LDL houver nas células hepáticas, menores serão os níveis de LDL sérico) (FALUDI *et al.*, 2017 LAGATHU *et al.*, 2019).

Tal evento pode ser explicado devido a TARV combinada e uma maior elevação da sobrevida de PVHIV (ODONGO *et al.*, 2015; SONDERUP *et al.* 2015; LAGATHU *et al.*, 2019). Neste sentido, as doenças hepáticas tornaram-se uma grande preocupação devido ao risco de lesão no tecido hepático causada pela ação direta dos ARV's ou seus metabólitos nos hepatócitos. Outra preocupação é a injúria causada pela coinfeção com o Vírus da Hepatite B (HBV) ou Vírus da Hepatite C (HCV), além do uso de drogas de abuso e álcool (SONDERUP *et al.* 2015).

O risco de reações adversas aos medicamentos piora à medida que quase metade das PVHIV abusam/consomem álcool, o que não apenas prejudica a adesão das

pessoas à TARV, mas também piora a hepatotoxicidade induzida pelos medicamentos ARV's. Outro fator importante é que fármacos adicionais usados para controle ou tratamento de coinfeções e/ou abuso de drogas podem aumentar ainda mais a gravidade das hepatotoxicidades (MARTINS *et al.*, 2014; SONDERUP *et al.*, 2015; JI, 2017; COSTA *et al.*, 2018; BRASIL, 2018).

O EFV também pode causar hepatotoxicidade por ação direta, porém menos frequentemente (BRASIL, 2013). O EFV causa toxicidade mitocondrial hepática e induz estresse no retículo endoplasmático dos hepatócitos, levando à ativação da resposta proteica, enovelamento e apoptose. Ainda proporciona a toxicidade mitocondrial por meio da inibição direta do Complexo I da cadeia de transporte de elétrons, resultando em um potencial transmembranar mitocondrial marcadamente reduzido, comprometendo assim a fosforilação oxidativa e a geração de Adenosina Trifosfato (ATP) (KARAMCHAND *et al.*, 2016; RANG *et al.*, 2016).

Em segundo lugar, altera o ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do complexo IV (COIV) e prejudica a função mitocondrial nos adipócitos. Além disso, a desregulação mitocondrial associada ao EFV no tecido adiposo causa prejuízo na adipogênese, aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias. Acredita-se que o aumento da liberação de ácidos graxos devido à toxicidade mitocondrial dos adipócitos prejudique a sensibilidade à insulina do músculo e no fígado, levando à resistência à insulina e DM (KARAMCHAND *et al.*, 2016).

2.7 Alterações laboratoriais e Efavirenz

2.7.1 Alterações na função renal e glicose

Está bem demonstrado na literatura que os ARV apresentam diferenças no perfil de segurança renal, embora a maior parte deles já tenha sido associada a algum grau de nefrotoxicidade (KIRSZTAJN, 2007; PINTO NETO *et al.*, 2011; ABENSUR, 2011; KOTEFF *et al.*, 2013; ROSSI *et al.*, 2012; MAGGI *et al.*, 2014; MAGGI *et al.*, 2014a; KABORÉ *et al.*, 2016; MILBURN; JONES; LEVY, 2017; NYENDE *et al.*, 2020).

Em um estudo que incluiu adultos virgens de TARV, em que a maioria (40%) iniciaram a terapia com Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz ou Nevirapina (AZT + 3TC + EFV / NVP) e foram acompanhados por um período de 10 anos, ao se avaliar a taxa de

filtração glomerular estimada (eTFG) pela creatinina sérica, as alterações foram mais acentuadas no início do tratamento e diferiram de acordo com o nível de eTFG basal. Em pessoas com eTFG basal normal (≥ 90 mL/min), a eTFG diminuiu em média em 6,8 no primeiro ano de TARV, seguido por uma diminuição de 0,4 por ano. Para indivíduos com eTFG entre 60 e 89, a eTFG aumentou em média 11,7 no primeiro ano, seguido por uma redução de 0,5 por ano. Naqueles com eTFG < 60 , a eTFG aumentou em média 35,4 no primeiro ano, seguida por uma diminuição de 2,2 por ano (KABORÉ *et al.*, 2019).

Investigou-se a associação entre a exposição ao EFV e o risco de desenvolver DM em um estudo de coorte na África do Sul. O tratamento com EFV quando comparado ao uso de Nevirapina foi associado a um risco aumentado de desenvolver alterações de glicemia. Assim, intervenções para detectar e prevenir esta patologia precisam ser implementadas em programas de TARV, além do mais, o uso de ARV's com menor risco de complicações metabólicas deve ser incentivado (KARAMCHAND *et al.*, 2016).

Neste sentido, apontou-se que o uso de EFV se encontra associado a rápidos aumentos na glicose sanguínea, como demonstrado pelo ensaio clínico randomizado. Evidenciou-se que, a desregulação da glicose pode aumentar com o tempo de TARV. EFV foi associado com alterações no metabolismo da glicose até 48 semanas após o início do tratamento (ERLANDSON *et al.*, 2014).

Em ensaios clínicos randomizados evidenciaram que, as concentrações séricas de glicose foram mais altas nos indivíduos usando EFV quando comparado com os indivíduos usando outros medicamentos ARV's: nevirapina, abacavir, atazanavir, ritonavir e raltegravir (LENNOX *et al.*, 2010). Em um estudo transversal na África do Sul encontraram um risco elevado de DM em indivíduos que usaram EFV em comparação com aqueles que usaram nevirapina (DAVE *et al.*, 2011). De modo sumarizado exemplos de estudos que apontaram alterações na função renal e na glicose são descritos no Quadro 7.

Quadro 7 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função renal e glicose com uso de TARV utilizando EFV

Autor	Ano de publicação	Tipo de estudo (nº de indivíduos)	País	Componente da TARV	Exames alterados	Resultados encontrados

KARAMCHAND <i>et al.</i>	2016	Estudo de coorte (56298)	África	EFV ou NVP	Aumento na glicemia de jejum e no teste oral de tolerância a glicose	EFV, estavudina e zidovudina foram associados com aumento da incidência de DM
ERLANDSON <i>et al.</i>	2014	Ensaio clínico randomizado (269)	Não citado	ABC/3TC ou TDF/FTC com EFV ou ATV/r	Aumento na glicemia de jejum	Aumento da glicemia em uso de EFV
DAVE <i>et al.</i>	2011	Ensaio clínico (406)	África	NVP ou EFV	Aumento na glicemia de jejum e no teste oral de tolerância a glicose	EFV foi associado à DM
LENNOX <i>et al.</i>	2010	Artigo de revisão	EUA	RAL ou EFV	Aumento na creatinina	EFV e elevação da creatinina

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

2.7.2 Alterações hepáticas

O EFV passa por metabolização hepática e produz efeitos no citocromo CYP3A4. Isto implica que o fármaco pode entrar em interação com outras substâncias metabolizadas no fígado (FIOCRUZ, 2018). Sua longa meia-vida plasmática (>24 horas) permite seu uso uma vez ao dia. Tem boa penetração no SNC. Após a sua administração, 99% ligam-se a albumina plasmática, e a concentração do líquido cefalorraquidiano (LCR) corresponde em torno de 1% das concentrações plasmáticas e o fármaco é inativado no fígado (RANG *et al.*, 2016).

Quanto as alterações laboratoriais, as análises das enzimas hepáticas em um estudo da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), conduzido em PVHIV apresentou elevação nas transaminases AST (TGO) e ALT (TGP) cinco vezes acima do limite superior da normalidade em 3% de 1.008 indivíduos tratados com 600 mg de EFV. De 156 indivíduos positivos para hepatite B e/ou C, 7% tiveram elevação de AST (TGO) cinco vezes acima do limite superior normal e 8%, de ALT (TGP). No controle (91 indivíduos), aumentos dessa magnitude ocorreram em 5% (AST/TGO) e 4% (ALT/TGP) dos indivíduos. Observou-se aumentos de gama GT cinco vezes acima do limite superior normal em 4% de todos os indivíduos e em 10% dos indivíduos soropositivos para hepatite B ou C; no controle, a incidência de aumentos

semelhantes de gama GT foi de 1,5% a 2%, independentemente da sorologia para hepatite B ou C. Aumentos isolados de gama GT em indivíduos tratados com EFV podem refletir indução enzimática não associada à toxicidade hepática (FIOCRUZ, 2018).

Um novo e grave padrão de lesão hepática induzida pelo EFV foi identificado na África do Sul. Encontrou-se uma taxa de 7,7 episódios de hepatotoxicidade grave por 100 pessoas-ano. Daqueles com exame de biópsia (n=73), três padrões histológicos de lesão foram observados. Primeiro, hepatite inespecífica geralmente associada com elevação de grau 1–2 das transaminases séricas (ALT, AST). Segundo hepatite colestática mista associada com elevação de graus 2–3 de ALT, AST, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase e icterícia leve/moderada. Em terceiro lugar, necrose submassiva com elevação grau 4 de ALT/AST com icterícia e coagulopatia grave (SONDERUP *et al.*, 2016).

Outras reações adversas relatadas com o uso do EFV incluem aumento das transaminases hepáticas (AST e ALT) (TESTA *et al.*, 2009). Foram percebidos aumentos nos níveis de CT, triglicérides, glicose, ureia e LDL dos indivíduos em tratamento com EFV (TESTA *et al.*, 2009; LAGATHU *et al.*, 2019). Estudos que avaliaram a alteração nos exames laboratoriais de função hepática com EFV estão sumarizados no Quadro 8.

Quadro 8 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função hepática com EFV

Autor	Ano de publicação	Tipo de estudo (nº de indivíduos)	País	Período do estudo	TARV	Exames com alterações	Fatores associados
SONDERUP <i>et al.</i>	2016	Estudo observacional prospectivo (81)	África	2014-2016	EFV	HBsAg, biópsia, HBeAg, ALT, AST, FAL, e GGT	Lesão hepática induzida por medicamento
SONDERUP <i>et al.</i>	2015	Estudo de coorte (301)	África	2000-2013	TARV combinada	BT, BD, BI, ALT, AST, FAL, GGT	Patologia hepática e HIV
SHUBBER <i>et al.</i>	2013	Revisão sistemática e meta-análise (30421)	Não citou	2013	Nevirapina ou EFV	Não citou	EFV e eventos graves do SNC
TESTA <i>et al.</i>	2009	Estudo Observacional (19)	Brasil	Janeiro a agosto	EFV	Aumento no AST, ALT, CT, glicose,	Alterações hepáticas após a

				de 2007		ureia LDL	e	terapia com EFV
--	--	--	--	------------	--	--------------	---	--------------------

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

2.8 Alterações laboratoriais e Dolutegravir

2.8.1 Alterações na função renal e glicose

No ano de 2017, no Brasil, o DTG foi incluído no esquema de primeira linha para indivíduos iniciando TARV combinada, em substituição ao EFV (BRASIL, 2018). Este esquema inclui um comprimido contendo TDF/3TC mais um comprimido DTG, com administração apenas uma vez ao dia (CARDOSO *et al.*, 2019).

A utilização do DTG está associada a um aumento da creatinina devido a uma competição específica pelo sítio de excreção tubular. Essa alteração, no entanto, é pouco expressiva (elevação em até 0,12 na creatinina sérica), que ocorre no primeiro mês com estabilização nos meses subsequentes e não é acompanhada por nenhum outro parâmetro associado à lesão renal, como a proteinúria (KOTEFF *et al.*, 2013). A proteinúria no exame de urina é um marcador precoce de vários tipos de doença renal (PINTO NETO *et al.*, 2011).

O DTG é um medicamento que se encontra associado a um aumento da creatinina (KOTEFF *et al.*, 2013). Entretanto, os aumentos na creatinina sérica, observados logo após o início da administração do DTG, não correspondem a uma diminuição na TFG verdadeira quando medidos usando iohexol, que é um meio de contraste radiológico, não-iônico e hidrossolúvel, contendo 46,36% de iodo usado para medir a TFG (KOTEFF *et al.*, 2013; MAGGI *et al.*, 2014; MAGGI *et al.*, 2014a).

O DTG é conhecido por ser um inibidor do Transportador de Cátion Orgânico de (OCT2), com acúmulo de creatinina resultante desse efeito. Em combinação com o potencial nefrotóxico do TDF, isso pode causar lesão renal em caso de overdose com um ou ambos os fármacos. Assim, a elevação da creatinina após o consumo de DTG não é uma consequência da redução no fluxo sanguíneo renal ou depuração de creatinina renal (ou seja, não efeito nefrotóxico), mas é diretamente atribuível a inibição de OCT2 (LEE *et al.*, 2015).

Na literatura encontrou-se que o DTG induz um aumento perceptível na creatinina sérica após o início da terapia devido ao bloqueio tubular não patológico da secreção de creatinina por meio da inibição de OCT2. Entretanto, nenhuma ação adversa renal verdadeira de DTG foi ainda relatada. Ou seja, os fármacos inibidores da OCT2, como o DTG podem bloquear a captação tubular de creatinina do sangue, levando a aumentos na creatinina sérica e diminuição da eTFG ou Clearance de Creatinina (CICr), sem alterar a TFG verdadeira (KOTEFF *et al.*, 2013; MAGGI *et al.*, 2014; MAGGI *et al.*, 2014a; MILBURN; JONES; LEVY, 2017; MCLAUGHLIN; WALSH; GALVIN, 2018).

No estudo SPRING-2, a média estimada do clearance de creatinina diminuiu 16,5 mL/min nos indivíduos que utilizaram DTG em comparação com 5,4 mL/min naqueles que usaram Raltegravir ao final de 48 semanas. Tal mudança aconteceu durante as primeiras duas a três semanas de início do tratamento e não foi progressiva. Não houve aumentos documentados na relação proteína urinária e creatinina nas pessoas tratadas com DTG ou Raltegravir como tratamento inicial para adultos virgens de TARV, e não houve necessidade de retirar pessoas do estudo devido a eventos adversos renais (RAFFI *et al.*, 2013).

O estudo nomeado de VIKING teve com o objetivo avaliar a segurança e efetividade do DTG em indivíduos com experiência em TARV e resistentes a Raltegravir em um período de 24 semanas. Nesse estudo o DTG mostrou um padrão semelhante de aumento leve e não progressivo nos níveis de creatinina em 12,38 µmol/L para ambas as coortes, ocorrendo dentro de duas semanas após o início da terapia e com estabilização em quatro semanas (ERON *et al.*, 2013). Com o intuito de melhor apresentar os estudos que avaliaram a alteração na função renal e glicose com o uso de DTG elaborou-se o Quadro 9.

Quadro 9 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função renal e glicose com o uso de DTG

Autor	Ano de publicação	Tipo de estudo (n° de indivíduos)	País	Componente da TARV	Exames alterados	Resultados encontrados
TAN <i>et al.</i>	2019	Coorte Retrospectiva (52)	Reino Unido	3TC e DTG	Aumento na TFG	Faixa etária e função renal em idosos
MCLAUGHLIN; GUERRERO; MERKER	2018	Artigo de revisão	EUA	EFV ou Rilpivirina	Creatinina sérica e TFG	Eventos renais: IRA, nefrite,

Autor	Ano de publicação	Tipo de estudo (nº de indivíduos)	País	Componente da TARV	Exames alterados	Resultados encontrados
						proteinúria e cálculos renais com EFV. Rilpivirina: pequeno aumento de creatinina sérica.
MCLAUGHLIN; WALSH; GALVIN	2018	Relato de caso (1)	EUA	EFV ou DTG	Aumento na glicemia	Hiperglicemia associada com EFV
KOTEFF <i>et al.</i>	2013	Estudo randomizado (34)	USA	DTG	Aumento na TFG e creatinina	DTG aumenta a creatinina sérica
PINTO NETO <i>et al.</i>	2011	Estudo transversal (254)	Brasil	EFV, AZT, 3TC, TDF	Aumento na glicemia, creatinina e TFG	Raça negra, HAS e idade avançada foram fatores associados com doença renal

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

2.8.2 Alterações hepáticas

O uso de TARV incluindo DTG foi avaliado em 10 PVHIV que receberam transplante de fígado e foram regularmente acompanhados. Após 4,6 anos depois da cirurgia, todos as pessoas passaram a utilizar TARV com DTG para simplificar o tratamento. No entanto, em um ano após a mudança, cinco das dez pessoas retornaram aos seus esquemas anteriores de ARV devido ao aumento das transaminases séricas, aumento reversível da creatinina sérica, episódios repetidos de náusea/vômito. No entanto, deve-se reconhecer que esses eventos não podem ser inequivocamente atribuídos ao DTG e, no caso de aumento da creatinina sérica, são previsíveis. O DTG pode apresentar-se como uma opção importante para transplantados de fígado portadores do vírus HIV devido à sua dependência mínima do metabolismo mediado pelo citocromo P450, alta potência e alta barreira genética. Cinquenta por cento das pessoas estudadas que mudaram para o DTG voltaram aos seus esquemas anteriores, o que mostra a complexidade do gerenciamento da terapia em transplantados hepáticos infectados pelo HIV (CATTANEO *et al.*, 2020).

Em um estudo randomizado, duplo-cego com 833 participantes comparou-se os esquemas DTG, Abacavir e 3TC com TDF, Emtricitabina e EFV demonstrando baixo risco de hepatotoxicidade. O esquema de TARV contendo DTG teve um melhor perfil de segurança ao longo de 48 semanas do que com o esquema contendo EFV. A distribuição e o número de eventos clínicos bioquímicos e hematológicos classificados que se desenvolveram enquanto os participantes estavam recebendo tratamento foram semelhantes em ambos os estudos. Aumentos nos níveis de ALT, bilirrubina e fosfatase alcalina que se desenvolveram enquanto os participantes estavam recebendo tratamento ocorreram em proporções semelhantes nos dois estudos. Nenhum dos participantes teve aumentos simultâneos nos níveis de alanina aminotransferase e bilirrubina (WALMSLEY *et al.*, 2013).

Observaram-se pequenos aumentos do nível de BT (sem icterícia clínica) nos estudos que usaram DTG e Raltegravir (mas não EFV). Essas alterações não foram consideradas clinicamente importantes porque é provável que reflitam a competição entre o DTG e a bilirrubina não conjugada por uma via bioquímica comum (BRASIL, 2015). Para facilitar a compreensão do estudo elaborou-se um quadro com as informações sumarizadas dos estudos que avaliaram a alteração na função hepática com DTG, como apresenta-se no Quadro 10.

Quadro 10 - Sumarização dos estudos que avaliaram a alteração na função hepática com o uso de DTG

Autor	Ano de publicação	Tipo de estudo (nº de indivíduos)	País	Componente e da TARV	Exames alterados	Resultados encontrados
CATTANEO <i>et al.</i>	2020	Coorte retrospectivo (10)	Itália	DTG	Aumento na creatinina, ALT e AST	O DTG foi associado a elevação na creatinina, ALT e AST
WANG <i>et al.</i>	2018	Relato de caso (1)	Reino Unido	DTG	Aumento em ALT, BT, FAL, AST	DTG e insuficiência hepática subaguda
WALMSLEY <i>et al.</i>	2013	Randomizado, duplo-cego (833)	América do Norte, Europa e Austrália	DTG+ ABC+ 3TC ou EFV + TDF + FTC	Aumento na creatinina	EFV associado com lesão renal

Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

2.9 Objetivo

2.9.1 Objetivo geral

Avaliar os exames laboratoriais de glicose, ureia, creatinina e marcadores de função hepática em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com dolutegravir ou efavirenz em um estudo de coorte prospectiva, em Belo Horizonte Minas Gerais.

2.9.2 Objetivos específicos

Avaliar os resultados de exames laboratoriais de glicose, creatinina e ureia em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com esquemas terapêuticos contendo dolutegravir em comparação aqueles com efavirenz, em Belo Horizonte e os fatores associados (Estudo 1 - publicado)

Avaliar os resultados de exames laboratoriais de função hepática: bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com esquemas terapêuticos contendo dolutegravir em comparação com aqueles com efavirenz, em Belo Horizonte (Estudo 2 - a ser submetido)

2.10 Métodos

2.10.1 Desenho do estudo, locais e coleta de dados

Estudo de coorte prospectivo, no qual foram utilizados dados do Projeto ECOART (Efetividade da Terapia Antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em Belo Horizonte e no Brasil) que tem como objetivo principal avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em Pessoas que vivem com HIV (PVHIV) e em coinfectados, em Belo Horizonte, Brasil.

O projeto ECOART foi realizado na cidade de Belo Horizonte, em três centros de atenção ao HIV/aids entre os cinco existentes nesta cidade aos quais os indivíduos são referenciados após o diagnóstico. Todos oferecem tratamento integral às PVHIV sendo responsáveis por cerca de 80% da dispensação de medicamentos antirretrovirais para as PVHIV em Belo Horizonte, capital de um estado do sudeste do Brasil. O primeiro 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. Os demais disponibilizam apenas atendimento ambulatorial. Um desses serviços é um centro de testagem e aconselhamento (CTA) e serviço de assistência especializada (SAE), vinculado à Prefeitura de Belo Horizonte (PBH) e o outro é um centro de treinamento e referência (CTR) para o atendimento de doenças infecciosas e parasitárias vinculado à PBH.

Os indivíduos foram identificados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Todos os indivíduos atendidos nas unidades de saúde selecionadas foram convidados a participar do estudo. Foram incluídos no estudo, os indivíduos: (i) infectados pelo HIV; (ii) com idade igual ou superior a 18 anos; (iii) sem tratamento antirretroviral prévio e (iv) em acompanhamento nos serviços de saúde avaliados e que compareceram no serviço de saúde durante o período de recrutamento para entrevistas do Projeto ECOART. Ainda, para a inclusão neste presente estudo, os indivíduos deveriam ter registros de pelo menos um resultado de exame analisados em até seis meses (24 semanas) antes da primeira data de dispensação dos ARV's nas respectivas UDM's (unidades dispensadoras de medicamentos) nos três serviços e pelo menos um resultado de exame em até 18 meses (72 semanas) após data de dispensação dos ARV's, considerada como a data de início da TARV.

Uma equipe independente de farmacêuticos e acadêmicos treinados, previamente, conduziram as entrevistas face-a-face com os participantes utilizando questionário e formulário padronizado (APÊNDICE A). Na primeira entrevista, os indivíduos foram convidados a participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B). Para este presente estudo foram utilizados dados da entrevista basal e prontuários médicos.

A coleta dos dados ocorreu entre agosto de 2015 a dezembro 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, respectivamente, 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 SICLOM. As informações com os resultados dos exames laboratoriais bioquímicos foram coletadas dos prontuários clínicos.

2.10.2 Variáveis do estudo e definições

As variáveis de resultado foram os exames laboratoriais de glicose, ureia, creatinina e os marcadores de função hepática (bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina).

Os resultados dos exames laboratoriais de glicose, ureia e creatinina foram coletados dos prontuários clínicos, de acordo com o tempo de uso dos ARV's, sendo coletados no tempo basal (antes do início de TARV) e nos tempos até 24, até 48, e até 72 semanas após início da TARV. A metodologia utilizada na realização dos exames laboratoriais pelo SUS foi: enzimática colorimétrica para as dosagens da glicose (mg/dL), metodologia cinética para dosagens de creatinina (mg/dL), metodologia enzimática ultravioleta para as dosagens de ureia (mg/dL) (Cysne *et al.*, 2016).

Os resultados dos exames laboratoriais de função hepática (bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina) foram coletados dos prontuários clínicos, de acordo com o tempo de uso dos ARV, sendo coletados no tempo basal (antes do início da TARV) e nos tempos até 24, até 48, e até 72 semanas após início da TARV.

As variáveis explicativas foram agrupadas, a saber: (i) Características sociodemográficas: sexo (feminino, masculino); idade, em anos, nas faixas etárias: 16-19, 20-34, 35-49, ≥ 50); cor da pele autodeclarada: parda, branca, preta e outras (amarela e indígena); estado civil: (solteiro/divorciado/viúvo, casado/união estável), escolaridade (até 9, 10-12, 13 ou mais anos); classe econômica (AB: alta, C: intermediária, DE: baixa) (ii) Características comportamentais e hábitos de vida: uso de álcool no último mês (sim, não); frequência de álcool no último mês; dose diária de álcool; tabagismo no último mês (não fumante, fumante) e uso de drogas ilícitas no último mês (sim, não); (iii) Características clínicas e laboratoriais: contagem de linfócitos CD4 ao iniciar TARV (<200 células/mm³, ≥ 200 células/mm³) e carga viral ao iniciar a TARV [detectável (> 50 cópias/mm³), indetectável (≤ 50 cópias/mm³)]; registro

de comorbidades (sim, não); (iv) Características relacionadas ao tratamento farmacológico: esquema antirretroviral (EFV/TDF/3TC, DTG/TDF/3TC), adesão à 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, 2016).

O uso de álcool foi mensurado por meio das perguntas: “Em toda a sua vida, alguma vez você usou de álcool?”, cuja resposta poderia ser “sim”, “não”, “não quis informar” ou “ignorado”; e “Com que frequência você costuma consumir bebida alcoólica?” (“nunca”, “uma vez por mês ou menos”, “2 a 4 vezes por mês”, “2 a 3 vezes por semana”, “4 vezes por semana”, “5 o mais vezes por semana”, ou “ignorado”).

O uso das substâncias crack, cocaína e maconha (drogas ilícitas) foi mensurado pelas perguntas: “Em toda a sua vida, alguma vez você fez uso de crack?”; “Em toda a sua vida, alguma vez você fez uso de cocaína?”; e “Em toda a sua vida, alguma vez você fez uso de maconha?”, que poderiam ser respondidas com “sim”, “não”, “não quis informar” ou “ignorado”. Foi considerado fazer uso de drogas ilícitas para aqueles indivíduos que responderam sim para qualquer uma das perguntas.

A adesão foi avaliada por meio da pergunta se a pessoa deixou de tomar antirretroviral nos últimos 15 dias. Foi considerado aderente para aqueles que responderam “não” para a pergunta.

Para a variável comorbidade, foi considerado o registro no prontuário clínico de qualquer doença diagnosticada pelo médico, como hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, ansiedade/depressão entre outras.

2.10.3 Aspectos éticos

O projeto ECOART obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o número de Certificado de Apresentação

de Apreciação Ética (CAAE) 31192914.3.0000.5149 (ANEXO A). Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

2.11 Artigo de resultados 1

Exames laboratoriais de glicose, ureia e creatinina em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com dolutegravir ou efavirenz: estudo de coorte em Belo Horizonte, Brasil

Artigo publicado no periódico *Research, Society and Development*
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28541> (ANEXO B)

Jorgino Julio Cesar¹, Micheline Rosa Silveira¹, Cléssius Ribeiro de Souza¹, Henrique Pereira de Aguiar Penido², Ana Cristina da Silva Fernandes³, Maria das Graças Braga Ceccato¹

1 Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Belo Horizonte, Brasil

2 Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Matemática, Belo Horizonte, Brasil

3 Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Atenção à Saúde do Trabalhador, Belo Horizonte, Brasil

Autor de correspondência: Jorgino Julio Cesar (31) 99401 6926, e-mail: jorginoj@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8575-7568>

Resumo

Introdução: O uso dos fármacos antirretrovirais é essencial para saúde e sobrevivência das pessoas que vivem com HIV, no entanto, estes não são isentos de reações adversas. Neste estudo comparou-se os resultados dos exames laboratoriais de glicose, ureia e creatinina em pessoas iniciando tratamento antirretroviral usando esquema contendo dolutegravir ou efavirenz, ambos associados com Lamivudina e tenofovir, acompanhados por 72 semanas. **Métodos:** Estudo de coorte, com o acompanhamento de pessoas que vivem com HIV e iniciando terapia antirretroviral. **Resultados:** No grupo que usou dolutegravir, verificou-se aumento nos níveis de creatinina sanguínea em 24 e 48 semanas e glicose em 48 semanas ($p=0,017$). Naqueles que usaram efavirenz, verificou-se aumento nos níveis de creatinina em 48 semanas ($p=0,007$), glicose em 72 semanas ($p=0,009$) e ureia 48 semanas ($p=0,023$). Pertencer ao gênero masculino ($p=0,044$) e apresentar mais que 13 anos de escolaridade ($p=0,044$) explicaram a alteração da creatinina. Uso de tabaco ($p=0,006$), uso de drogas ilícitas ($p=0,009$) e escolaridade maior ou igual a 13 anos de estudo ($p=0,038$) foram independentemente associados com as alterações nos níveis de

ureia. O esquema terapêutico com efavirenz (OR = 8,20; 95% CI = 1,32-51,05; p=0,024) e escolaridade maior ou igual a 13 anos foram independentemente associados com o aumento na concentração de glicose. **Conclusões:** O esquema com DTG teve associação com o aumento na creatinina sérica por até 42 semanas, sendo transitório e retornando aos patamares observados antes do início da TARV. O esquema com efavirenz demonstrou estar relacionado com elevação nos níveis de glicose sérica, sendo preferencial a terapia com dolutegravir.

Palavras-chave: Tratamento HIV. Terapia antirretroviral combinada. Dolutegravir. Efavirenz. Exames laboratoriais.

1. Introdução

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) possui a capacidade de causar alterações bioquímicas e fisiológicas nos indivíduos, que levam a alterações em seus exames laboratoriais. Por exemplo, pode-se citar as alterações no metabolismo lipídico, dislipidemia, plaquetopenia, anemia e leucopenia (Redig & Berliner, 2013).

Os antirretrovirais (ARV's) usados no tratamento da infecção pelo HIV podem causar reações adversas e desencadear alterações metabólicas como, por exemplo, dislipidemia, resistência à insulina, intolerância à glicose, alteração na função de órgãos como os rins e fígado. O uso de ARV's pode estar associado com redistribuição do tecido adiposo subcutâneo e aumento da gordura visceral (Ronit et al., 2018).

A respeito das alterações da função renal, os indivíduos infectados pelo HIV podem desenvolver proteinúria, podendo evoluir para nefropatia associada ao HIV e ocasionar comprometimento da função renal (Gardner et al., 2003). Nesse caso, os quadros clínicos podem variar de perda aguda da função renal até insuficiência renal crônica, ambos com comprometimento dos glomérulos e túbulos renais (Pinto et al., 2011; BRASIL, 2017; Kaboré et al., 2019; Nyende et al., 2020).

O acompanhamento de exames laboratoriais é parte importante da assistência às pessoas que vivem com HIV (PVHIV), visto que auxilia na tomada de decisão da equipe de saúde, com relação ao tratamento proposto e também aponta para a necessidade de troca dos medicamentos. Além disso, contribui com o

acompanhamento clínico, auxilia na avaliação da condição geral de saúde do indivíduo, indica a efetividade da terapia antirretroviral (TARV) e ainda auxilia na pesquisa de comorbidades, quando se segue a frequência de solicitação de exames preconizada pelo Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 2018a).

Dentro desse panorama, faz-se necessário monitorar a função renal, devido à presença de outros fatores de risco para doença renal, como maior longevidade das PVHIV e nefrotoxicidade cumulativa dos ARV's (Pinto et al., 2011; BRASIL, 2017; Joshi et al., 2018; Nyende et al., 2020). Outro aspecto que merece atenção é que a TARV pode levar ao desenvolvimento da resistência à insulina e homeostase anormal da glicose, o que pode contribuir para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus e doenças cardiovasculares (Tsuda et al., 2012).

No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial da TARV deve seguir a indicação do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos, no qual preconiza-se a associação de dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN), sendo usado lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) associados com um Inibidor da Integrase (INI), o dolutegravir (DTG) (Pinto et al., 2011; BRASIL, 2017; Mclaughlin et al., 2018). Até 2017, o efavirenz (EFV), pertencente à classe dos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN), era utilizado no esquema de primeira linha, sendo substituído pelo DTG (BRASIL, 2018a; Vieira et al., 2018).

O DTG é recomendado pela OMS em esquemas de primeira e segunda linha para TARV e também por protocolos norte americanos e europeus (WHO, 2018). O DTG, foi incorporado ao Sistema Única de Saúde (SUS) no ano de 2017 (BRASIL, 2019a), em razão do seu maior perfil de segurança, alta potência, alta barreira genética e baixa toxicidade (Kolakowska et al., 2019; Dooley et al., 2020).

Diante dessa mudança de protocolo, torna-se necessário realizar o monitoramento por meio de exames bioquímicos, além do monitoramento da infecção pelo HIV, acompanhando a contagem de linfócitos TCD4 (LTCD4) e quantificando a carga viral (CV), além de averiguar a adesão ao tratamento (BRASIL, 2020).

No presente estudo, objetivou-se acompanhar os exames laboratoriais de glicose, ureia e creatinina em indivíduos virgens de tratamento, iniciando TARV com esquema

antirretroviral contendo EFV ou DTG, em busca de contribuição para o entendimento da segurança desses medicamentos em uso no mundo real.

2. Métodos

2.1 Aspectos éticos

O presente estudo integra o projeto Efetividade da Terapia Antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral (ECOART). O projeto ECOART obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 31192914.3.0000.5149. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e, no caso de menores de 18 anos, termo de assentimento.

2.2 Coleta dos dados

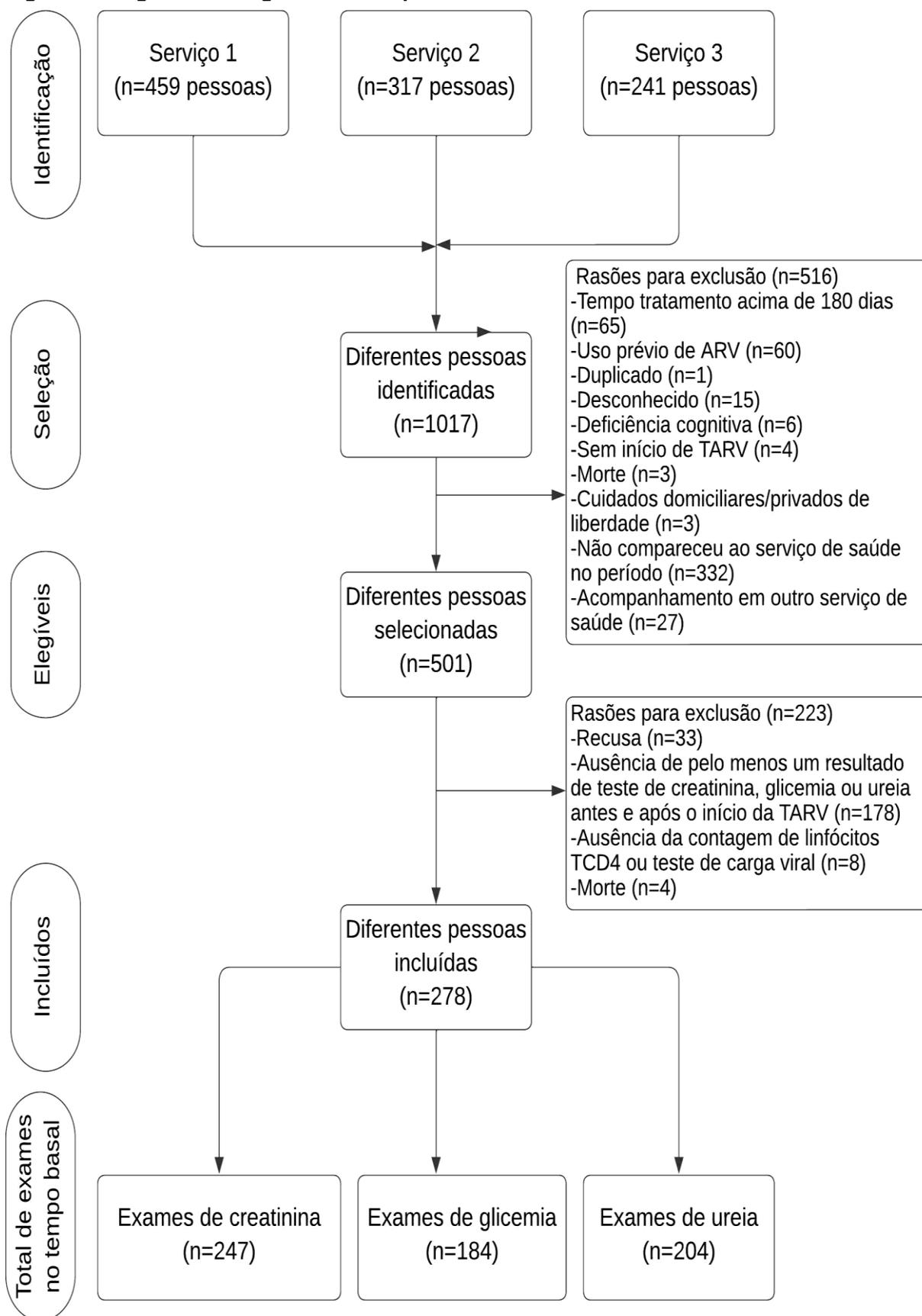
O presente trabalho foi um estudo de coorte, que utilizou os dados da entrevista basal do Projeto ECOART (Mendes et al., 2018; Teixeira et al., 2020) e dados coletados de prontuários clínicos, além de informações do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4/CD8 e Carga Viral do HIV (SISCEL) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM). Os participantes foram recrutados de agosto 2015 a dezembro de 2018, em Belo Horizonte, Brasil.

Os resultados dos exames laboratoriais de glicose, ureia e creatinina foram coletados dos prontuários clínicos, de acordo com o tempo de uso dos ARV's, sendo coletados no tempo basal (antes do início de TARV) e nos tempos até 24, até 48, e até 72 semanas após início da TARV. Os exames CV e TCD4 foram coletados antes do início da TARV.

A metodologia utilizada na realização dos exames laboratoriais pelo SUS foi: enzimática colorimétrica para as dosagens da glicose (mg/dL), metodologia cinética para dosagens de creatinina (mg/dL), metodologia enzimática ultravioleta para as dosagens de ureia (mg/dL) (Cysne et al., 2016).

Foram selecionadas 1017 pessoas em três serviços públicos de assistência especializada em HIV/aids, responsáveis por dispensar TARV para aproximadamente 80% das PVHIV no município de Belo Horizonte. Após aplicar os critérios de elegibilidade, permaneceram 501 pessoas. E após aplicar os critérios de inclusão e exclusão para o presente estudo, permaneceram 278 pessoas, sendo 247 com resultados de exame de creatinina, 184 com resultados de exame de glicose e 204 com resultados de exame de ureia (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama de elegibilidade das pessoas incluídas no estudo



2.3 Análise Estatística

Para comparação das variáveis em relação a TARV, foi realizado teste Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher para as variáveis categóricas e teste de Mann Whitney para as variáveis contínuas (não normais avaliadas pelo teste de Shapiro Wilk). Para os dados que atendiam os pressupostos da distribuição normal, utilizou-se o teste paramétrico t de Student para comparações das médias dos grupos para as variáveis independentes, bem como o mesmo teste para amostras pareadas para variáveis dependentes. Para os dados que não apresentaram distribuição normal, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney para as variáveis independentes e, para variáveis dependentes, utilizou-se o teste de Wilcoxon pareado.

Para avaliar os desfechos nos exames de creatinina, glicose e ureia foi usado um modelo de regressão adequado para cada variável. Para avaliar a creatinina e ureia foram estimados modelos de regressão linear (uni e multivariado). Para a variável glicose foi utilizado a regressão logística, para isso a variável glicose foi categorizada em ≤ 99 e > 100 mg/dL. Assim foi estimado um modelo de regressão logística. As análises foram realizadas no *software R* e *Rstudio* (versão 4.1.0), considerando 20% de significância na análise univariada e 5% de significância para análise multivariada.

3. Resultados

A maioria das pessoas acompanhadas na coorte foram homens (82,7%), usando esquema antirretroviral com EFV (63%), não fumantes (72,30%), usuários de álcool no último mês (74,8%), sem relato de comorbidade (80,5%), pertencentes às classes econômicas D e Studio (57,5%). A maioria (50,7%) declarou já ter usado drogas ilícitas na vida, como maconha, cocaína e/ou crack e foram aderentes a TARV (83,4%).

A idade média para as pessoas incluídas no estudo foi de 35 (DP=11,18) e 33,7 (DP=10,64) anos para os esquemas terapêuticos DTG e EFV, respectivamente. No início da TARV, os indivíduos apresentaram, respectivamente, carga viral (CV) média de 139915,10 (DP=332077,73) e 153787,10 (DP=453986,54) cópias/mm³ para os esquemas terapêuticos com DTG e EFV. A contagem média de LTCD4 foi de 444,96 (DP=267,22) e 404,61 (DP=271,92) células/mm³ nos respectivos grupos terapêuticos. Mais de 97% dos indivíduos iniciaram TARV com CV detectável, sendo ≥ 50 cópias/mm³ em ambos os esquemas terapêuticos estudados.

Dessa forma verificou-se que os dois grupos estudados foram homogêneos entre si, exceto para a variável contagem de LTCD4 (Tabela 1). Assim, 15,53% iniciaram TARV em situação de imunodeficiência, com contagem de LTCD4 < 200 células/mm³ no esquema com DTG e 26,86% iniciaram TARV com contagem de LTCD4 < 200 células/mm³ no esquema com EFV, resultados com diferença estatisticamente significativa (p=0,042).

Tabela 1 - Características basais dos indivíduos incluídos no estudo em relação ao tratamento antirretroviral, Belo Horizonte - MG

Variáveis	DTG ^a		EFV ^b		p-valor
	Média (DP)	Mediana (Q1-Q3) ^c	Média (DP)	Mediana (Q1-Q3)	
Idade (anos)	35 (11,18)	33 (27-40)	33,70 (10,64)	32 (26-39)	
CV antes da TARV	139915,1	25649 (5312-67162)	153787,1	25202 (4462-105556)	
LTCD4 antes da TARV	(332077,7)	410 (257-628)	(453986,54)	390 (169-556)	
	444,96 (267,22)		404,61 (271,92)		
Esquema DTG			Esquema EFV		p-valor
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	87	84,47	143	81,71	0,673
Feminino	16	15,53	32	18,29	
Idade por faixa (anos)					
16 a 19	3	2,91	6	3,43	0,721
20 a 34	58	56,31	99	56,57	
35 a 49	27	26,21	52	29,71	
≥ 50	15				
Cor da pele					
Branca	26	25,24	55	31,43	0,139
Preta	51	49,51	67	38,29	
Parda	19	18,45	46	26,29	
Outras	7	6,8	7	4,0	
Escolaridade (anos)					
Até 9	22	21,36	39	22,29	0,222
10 a 12	29	28,16	65	37,14	
> 12	52	50,49	71	40,57	
Classe econômica ^d					
A,B	1	0,97	1	0,57	0,893
C	44	42,72	72	41,14	
D,E	58	56,31	102	58,29	
Fuma					
Sim	33	32,04	44	25,14	0,270
Não	70	67,96	131	74,86	
Uso de álcool último mês					
Não	18	17,48	52	29,71	0,333
Sim	85	82,52	123	70,29	
Comorbidade ^e					
Não	88	85,44	136	77,71	0,157
Sim	15	14,56	39	22,29	
Uso de drogas ilícitas ^f					
Não	49	47,57	88	50,29	0,755
Sim	54	52,43	87	49,71	
Adesão TARV ^g					
Não	13	12,62	33	18,86	0,236
Sim	90	87,38	142	81,14	
CV antes da TARV ^h					
Indetectável	3	2,91	4	2,29	1
Detectável	100	97,09	171	97,71	
LT-CD4 antes da TARV					0,042*

< 200 cel/mm ³	16	15,53	47	26,86
≥ 200 cel/ mm ³	87	84,47	128	73,14

* Teste de Qui-Quadrado significativo a 5%.

^a DTG: esquema terapêutico antirretroviral contendo dolutegravir 50mg associado com lamivudina 300mg (3TC) e tenofovir 300mg (TDF); ^b EFV: esquema terapêutico antirretroviral contendo efavirenz 600mg associado com lamivudina 300mg (3TC) e tenofovir 300mg (TDF); ^c Intervalo interquartilico; ^d Classe econômica: de acordo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Classe A (quem ganha mais de 20 salários mínimos); Classe B (de 10 a 20 salários mínimos); Classe C (de 4 a 10 salários mínimos); Classe D (de 2 a 4 salários mínimos), Classe E até 2 salários mínimos; ^e Comorbidades registradas na primeira consulta (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, ansiedade/depressão ou outra); ^f Drogas ilícitas = maconha, cocaína, crack; ^g Adesão: a pessoa deixou de tomar antirretroviral nos últimos 15 dias? Sim: não aderente. Não: aderente; ^h Indetectável ≤ 50 cópias/mm³; Detectável > 50 cópias/mm³.

A média do tempo de diagnóstico foi de 99,53 (DP=212,81) e 58,04 (DP=110,24) semanas para as pessoas no esquema DTG e EFV, respectivamente. A idade média dos indivíduos participantes do estudo, categorizada para os dois grupos terapêuticos foi 35 (DP=11,18) e 33,70 (DP=10,64) anos, indicando uma população jovem; a carga viral média foi 139915,1 (DP=332077,7) e 153787,1 (DP=453986,54) cópias de vírus por mm³ de sangue, indicando alta carga viral devido a população ainda não ter iniciado TARV e contagem média de LTCD4 foi de 444,96 (DP=267,22) e 404,61 (271,92) o que indica certo grau de imunodeficiência.

Os valores médios para os exames de creatinina, glicose e ureia com 72 semanas de uso de TARV foram respectivamente 0,932 (DP=0,201), 96,261 (DP=40,542) e 26,764 (DP=6,795) mg/dL para pessoas em uso de esquema com DTG, enquanto para o esquema contendo EFV foram de 0,883 (DP=0,17); 91,927 (DP=15,206) e 27,741 (DP=11,118) mg/dL, respectivamente.

Para verificar possíveis diferenças entre os resultados dos exames de acordo com o tempo de uso dos medicamentos ARV's, foram utilizados testes de comparações, mostrados nas tabelas 2 e 3, estratificadas por esquema antirretroviral nos tempos basal, 24, 48 e 72 semanas de acompanhamento.

Para o esquema terapêutico TDF+3TC+DTG verificou-se que a média dos resultados para creatinina em 24 e 48 semanas foram superiores aos resultados antes do início da TARV, 1,016 mg/dL (DP=0,238; p<0,001) e 0,977 mg/dL (DP=0,201; p=0,012) (tabela 2, comparação 6). A comparação entre 72 semanas de seguimento com o tempo basal não apresentou diferença significativa.

A glicemia média em 48 e 72 semanas, quando comparadas aos valores basais, foi de 92,205 mg/dL (DP=14,324; p=0,017) e 100,391 mg/dL (DP=47,782; p=0,019),

respectivamente. Com relação às demais comparações temporais para a glicose, não houve diferença estatisticamente significativa (tabela 2, comparações 1 e 4). Em relação aos valores médios dos exames de ureia, não houve diferença estatisticamente significativa (tabela 2).

Tabela 2 – Variações médias (mg/dL) e medianas nos valores de creatinina, glicose e ureia em indivíduos em uso de esquema antirretroviral tenofovir, lamivudina, dolutegravir nos tempos basal, 24, 48 e 72 semanas, Belo Horizonte-MG

Exame	Comparação	Tempo, média (DP)	Tempo, média (DP)	Valor p
Creatinina (mg/dL)	1	Basal, 0,932 (0,201)	72 semanas, 0,975 (0,177)	0,211 ^W
	2	24 semanas, 0,978 (0,161)	72 semanas, 0,987 (0,174)	1,000 ^W
	3	48 semanas, 0,958 (0,181)	72 semanas, 0,963 (0,172)	0,768 ^T
	4	Basal, 0,936 (0,181)	48 semanas, 0,977 (0,201)	0,012 ^{*W}
	5	24 semanas, 1,02 (0,213)	48 semanas, 0,992 (0,201)	0,129 ^W
	6	Basal, 0,943 (0,227)	24 semanas, 1,016 (0,238)	<0,001 ^{*W}
Glicose (mg/dL)	1	Basal, 96,261 (40,542)	72 semanas, 100,391 (47,782)	0,019 ^{*W}
	2	24 semanas, 93,267 (25,558)	72 semanas, 93,133 (15,052)	0,932 ^W
	3	48 semanas, 94,273 (26,511)	72 semanas, 107,273 (67,81)	0,441 ^W
	4	Basal, 91,614 (28,892)	48 semanas, 92,205 (14,324)	0,017 ^{*W}
	5	24 semanas, 87,962 (8,962)	48 semanas, 91,577 (7,021)	0,063 ^W
	6	Basal, 88,314 (10,181)	24 semanas, 89,982 (14,172)	0,075 ^W
Ureia (mg/dL)	1	Basal, 26,764 (6,795)	72 semanas, 26,321 (5,637)	0,950 ^W
	2	24 semanas, 25,273 (9,715)	72 semanas, 27,009 (6,150)	0,398 ^W
	3	48 semanas, 27,333 (3,489)	72 semanas, 25,833 (5,366)	0,341 ^T
	4	Basal, 30,994 (12,23)	48 semanas, 28,245 (7,544)	0,449 ^W
	5	24 semanas, 29,176 (8,589)	48 semanas, 27,432 (7,217)	0,626 ^W
	6	Basal, 29,755 (11,953)	24 semanas, 27,94 (8,441)	0,428 ^W

DP: desvio padrão; W: Teste de Wilcoxon pareado; T: teste t pareado; *estatisticamente significativo a 5%.

Para aquelas pessoas em uso do esquema terapêutico TDF+3TC+EFV, observou-se que a concentração média da creatinina em 48 semanas foi maior que a do tempo basal (DP=0,198; p=0,007) (tabela 3, comparação 4).

O valor da glicemia média em 72 semanas foi maior (96,439 mg/dL; DP=23,373; p=0,009) que o da glicemia basal (91,927 mg/dL; DP=15,206; p=0,009) (tabela 3, comparação 1).

Tabela 3 – Variações médias (mg/dL) e medianas nos valores de creatinina, glicose e ureia em indivíduos em uso de esquema antirretroviral tenofovir, lamivudina, efavirenz nos tempos basal, 24, 48 e 72 semanas, Belo Horizonte-MG

Exame	Comparação	Tempo, média (DP)	Tempo, média (DP)	Valor p
Creatinina (mg/dL)	1	Basal, 0,883 (0,17)	72 semanas, 0,901 (0,192)	0,301 ^T
	2	24 semanas, 1,149 (1,748)	72 semanas, 0,911 (0,197)	0,298 ^T
	3	48 semanas, 0,904 (0,191)	72 semanas, 0,898 (0,204)	0,871 ^W
	4	Basal, 0,89 (0,18)	48 semanas, 0,929 (0,198)	0,007 ^{*T}
	5	24 semanas, 0,945 (0,219)	48 semanas, 0,937 (0,201)	0,543 ^T
	6	Basal, 0,887 (0,179)	24 semanas, 1,012 (1,075)	0,146 ^T
Glicose (mg/dL)	1	Basal, 91,927 (15,206)	72 semanas, 96,439 (23,373)	0,009 ^{*W}
	2	24 semanas, 96,037 (10,998)	72 semanas, 96,519 (27,309)	0,764 ^W
	3	48 semanas, 95,115 (12,904)	72 semanas, 98,654 (28,448)	0,103 ^W
	4	Basal, 92,397 (23,928)	48 semanas, 96,154 (27,602)	0,064 ^T
	5	24 semanas, 96,68 (18,838)	48 semanas, 97,44 (32,905)	0,755 ^T
	6	Basal, 91,25 (22,84)	24 semanas, 94,025 (16,44)	0,095 ^T

Ureia (mg/dL)	1	Basal, 27,741 (11,118)	72 semanas, 27,976 (7,319)	0,961 ^W
	2	24 semanas, 26,568 (8,432)	72 semanas, 27,635 (7,564)	0,572 ^W
	3	48 semanas, 28,71 (7,842)	72 semanas, 27,871 (7,728)	0,629 ^W
	4	Basal, 27,89 (8,276)	48 semanas, 28,487 (7,217)	0,485 ^T
	5	24 semanas, 26,616 (6,949)	48 semanas, 28,421 (7,128)	0,023 ^{*T}
	6	Basal, 27,996 (8,911)	24 semanas, 27,211 (7,939)	0,268 ^T

DP: desvio padrão; W: Teste de Wilcoxon pareado; T: teste t pareado; *estatisticamente significativo a 5%.

O resultado médio da ureia em 48 semanas foi de 28,421 mg/dL (DP=7,128; p=0,023), sendo superior ao de 24 semanas (26,616 mg/dL; DP=6,949; p=0,023) (tabela 3, comparação 5). Não houve diferença estatisticamente significativa para as demais comparações da ureia.

Tabela 4 - Análise univariada e multivariada para os exames de creatinina, ureia e glicose segundo o tempo de acompanhamento em 72 semanas e características dos participantes do estudo (n = 278)

Creatinina - regressão linear		Univariada			Multivariada^a		
Variáveis	Estimativa	IC 95%	p	Estimativa	IC 95%	p	
Intercepto	0,68	0,01 (1,34)	0,046*	0,97	0,85 (1,08)	<0,001*	
Idade (anos)	0,00	0,00 (0,01)	0,554				
Fuma (sim)	0,09	-0,01(0,18)	0,087				
Álcool (sim)	0,00	-0,10 (0,09)	0,922				
Uso de drogas ilícitas na vida (sim)	-0,03	-0,12 (0,06)	0,496				
Adesão TARV (não)	0,03	-0,07 (0,14)	0,514				
Esquema terapêutico (EFV)	-0,06	-0,16 (0,05)	0,262	-0,08	-0,16 (0,010)	0,084	
Tempo de tratamento (semanas)	0,00	-0,01 (0,01)	0,981				
Cor da pele (parda)	0,08	-0,03 (0,19)	0,141				
Cor da pele (preta)	-0,04	-0,15 (0,08)	0,522				
Cor da pele (outras)	0,02	-0,23 (0,20)	0,886				
Sexo (masculino)	0,16	0,02 (0,30)	0,027*	0,12	0,00 (0,241)	0,044*	
Escolaridade (10 a 12 anos)	-0,10	-0,25 (0,05)	0,208				
Escolaridade ≥ 13 anos	-0,07	-0,22 (0,08)	0,351	-0,10	-0,23 (0,023)	0,107	
Classe econômica (C)	0,11	-0,31 (0,53)	0,597	-0,12	-0,024 (-0,05)	0,041*	
Classe econômica (D e E)	0,17	-0,25 (0,60)	0,412				
Comorbidade (sim)	-0,06	-0,19 (0,06)	0,319				
LT-CD4 antes da TARV (≤ 200cel/mm ³)	-0,01	-0,12 (0,10)	0,854				
CV antes da TARV (indetectável)	-0,07	-0,39 (0,26)	0,674				
Tempo do diagnóstico (semanas)	0,00	0,00 (0,00)	0,602				

Ureia - regressão linear		Univariada			Multivariada^b		
Variáveis	Estimativa	IC 95%	p	IC 95%	Estimativa	p	
Intercepto	20,32	-7,20 (47,84)	0,144	27,56	22,86 (32,26)	<0,001*	
Idade (anos)	0,08	-0,30 (0,14)	0,474				
Fuma (sim)	-4,04	-8,65 (0,57)	0,084	-5,35	-9,08 (-1,63)	0,006*	
Álcool (sim)	-1,66	-6,77 (4,45)	0,516				
Uso de drogas ilícitas na vida (sim)	3,80	-0,74 (8,35)	0,099	4,79	1,23 (8,35)	0,009*	
Adesão TARV (não)	0,51	-4,77 (5,79)	0,846				
Esquema terapêutico (EFV)	2,20	-3,59 (8,00)	0,447				
Tempo de tratamento (semanas)	0,15	-0,18 (0,48)	0,370				
Cor da pele (parda)	-0,38	-5,85 (5,09)	0,890				
Cor da pele (preta)	-2,37	-8,17 (3,44)	0,415				
Cor da pele (outras)	-5,06	-14,08 (3,95)	0,263				
Sexo (masculino)	4,64	-3,75 (13,03)	0,271				
Escolaridade (10 a 12 anos)	-8,69	-16,53 (-0,86)	0,031*	-3,78	-8,21(0,66)	0,093	
Escolaridade ≥ 13 anos	-7,86	-15,09 (-0,63)	0,034*	-4,71	-9,14 (-0,28)	0,038*	
Classe econômica (D e E)	0,97	-4,10 (6,05)	0,700				
Comorbidade (sim)	-2,18	7,96 (3,60)	0,450				
LT-CD4 antes da TARV (≤ 200cel/mm ³)	0,04	-13,57 (13,64)	0,996	2,79	-1,41 (6,98)	0,189	
CV antes da TARV (indetectável)	4,11	-1,13 (9,35)	0,121				
Tempo do diagnóstico (semanas)	0,00	-0,03 (0,03)	0,950				

Glicose – Regressão Logística		Univariada			Multivariada^c		
Variáveis	Estimativa	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	
Intercepto	-4,46	-14,41 (4,15)	0,333	0,00	0,00 (0,10)	0,001*	
Idade (anos)	-0,03	-0,13 (0,06)	0,512				
Fuma (sim)	0,72	-1,42 (2,99)	0,506				
Álcool (sim)	0,82	-1,32 (3,35)	0,478				
Uso de drogas ilícitas na vida (sim)	1,78	-0,12 (4,19)	0,096	4,57	0,93 (22,57)	0,062	
Adesão TARV (não)	0,32	-2,07 (2,50)	0,777				
Esquema terapêutico (EFV)	2,26	-0,06 (5,11)	0,077	8,20	1,32 (51,05)	0,024*	
Tempo de tratamento (semanas)	-0,01	-0,14 (0,11)	0,843				
Cor da pele (parda)	-0,47	-2,84 (1,72)	0,675				
Cor da pele (preta)	-2,90	-7,13 (0,07)	0,099				
Cor da pele (outras)	-15,23	NA (229,83)	0,997				
Sexo (masculino)	0,52	-2,31 (3,36)	0,707				
Escolaridade (10 a 12 anos)	-1,30	-4,86 (2,14)	0,444	1,14	0,14 (13,63)	0,774	
Escolaridade ≥ 13 anos	1,14	-1,73 (4,18)	0,427	10,13	1,13 (78,18)	0,026*	
Classe econômica (D e E)	0,56	-1,95 (3,30)	0,664				
Comorbidade (sim)	1,74	-0,62 (4,38)	0,157				
LT-CD4 antes da TARV (≤ 200cel/mm ³)	-17,07	NA (777,71)	0,997				
CV antes da TARV (indetectável)	0,84	-1,57 (3,84)	0,524				
Tempo do diagnóstico (semanas)	0,00	-0,01 (0,00)	0,660				

^a R² = 0,948 / ^b R² 0,953 / ^c área sob a curva ROC = 0,849; * estatisticamente significativo a 5%

Na Tabela 4 foram apresentadas as análises univariada e multivariada dos exames laboratoriais. Analisando as características da população e os resultados para o exame de creatinina, o modelo final da regressão linear mostrou que os indivíduos do gênero masculino apresentaram aumento nos valores para creatinina ($p=0,044$), enquanto aqueles com tempo de escolaridade maior ou igual a 13 anos apresentaram redução ($p=0,041$), em 72 semanas de acompanhamento.

Para o exame da ureia, o modelo final da regressão linear mostrou que as pessoas que fazem uso do tabaco ($p=0,006$) e aqueles indivíduos com 13 ou mais anos de estudo ($p=0,038$) apresentaram redução no resultado da ureia; no caso dos usuários de drogas ilícitas, houve aumento no resultado desse exame ($p=0,009$).

A regressão logística dos resultados da glicose mostrou que a chance de um entrevistado, usando esquema terapêutico com EFV, apresentar resultado alterado foi 8,20 vezes maior (95% CI = 1,32-51,05; $p=0,024$). Entrevistados que possuíam 13 anos ou mais de escolaridade, tiveram 10,13 vezes mais chances de apresentar o nível de glicose aumentado (95% CI = 1,31-78,18; $p=0,026$).

Pela análise do *Variance Inflation Fator* (VIF) inexistiu multicolinearidade entre as variáveis nos modelos finais para ureia, creatinina e glicose.

4. Discussão

As características dessa população foram semelhantes à de outros estudos e boletins epidemiológicos, sendo a maioria de indivíduos do sexo masculino, jovens, cor de pele autodeclarada não branca, com alta escolaridade, consumidores de álcool no último mês e com adesão ao esquema da TARV (Minas Gerais, 2018; Milburn et al., 2017; BRASIL, 2018b).

A infecção pelo HIV tornou-se uma condição clínica de evolução crônica, graças aos benefícios do uso de TARV (Oliveira et al., 2011). Contudo, a melhora na qualidade de vida trouxe outras preocupações com as doenças crônicas não transmissíveis prevalentes na população em geral, como diabetes e doença renal (Castro et al., 2016).

Nesse contexto, a participação do laboratório de análises clínicas é de grande importância para monitorar possíveis alterações metabólicas e perfil bioquímico das

peessoas vivendo com HIV em uso da TARV. Como os fármacos antirretrovirais são de uso contínuo e não são isentos potencial nefrotóxico, o monitoramento da função renal torna-se altamente relevante, ainda quando se sabe que a maior parte das doenças renais só se manifesta clinicamente quando mais de 50% do funcionamento dos rins estão comprometidos (Dusse et al., 2016).

Este estudo mostrou que pessoas em uso de esquema terapêutico contendo o fármaco DTG apresentaram aumento transitório nos valores da creatinina, em 24 e 48 semanas de acompanhamento. Esse achado corrobora com dados da literatura, uma vez que o DTG é capaz de inibir o Transportador de Cátions Orgânicos 2 (OCT₂), que medeia a secreção tubular de creatinina nos túbulos renais proximais (Kolakowska et al., 2019; Mclaughlin et al., 2018; Cattaneo et al., 2020). Outros trabalhos explicam que esse aumento não é uma consequência da redução no fluxo sanguíneo renal ou depuração de creatinina renal, não sendo um efeito nefrotóxico, mas um achado atribuível à inibição de OCT₂ (Mclaughlin et al., 2018; Cattaneo et al., 2020). Isso não é considerado clinicamente importante, visto que não reflete uma alteração da taxa de filtração glomerular (BRASIL, 2015).

Os resultados de creatinina sérica como marcador da função renal devem ser considerados com cautela, pois sua concentração pode variar conforme sexo, idade, massa muscular, metabolismo muscular, situação nutricional e estado de hidratação (Peres et al., 2013).

A alteração na concentração de ureia não teve associação com os esquemas terapêuticos estudados, mas as covariáveis uso de tabaco, uso de drogas ilícitas e alta escolaridade causaram impacto significativo no exame de ureia. Foi encontrada uma relação negativa com o uso do tabaco, conflitando com o achado de outros trabalhos, que estudaram populações semelhantes. A influência do tabaco nos parâmetros bioquímicos esteve associada a um aumento na concentração de ureia sérica, o que pode ser explicado pelo efeito nefrotóxico do cigarro, pelo aumento da pressão arterial intraglomerular e também pela disfunção das células endoteliais renais (Orth, 2004; Camargo et al., 2006).

Para aquelas pessoas que declararam uso de drogas ilícitas, encontrou-se um aumento significativo na concentração de ureia. Esse achado está de acordo com o

relato de outro estudo, no qual o uso de drogas ilícitas foi capaz de desencadear a rabdomiólise, havendo degradação de proteína muscular com liberação de *pool* de aminoácidos, seu catabolismo em amônia. Posteriormente há conversão em ureia, o que justifica essa alteração observada no exame laboratorial (Akkina et al., 2012).

Este é o primeiro relato no Brasil que associou o uso do EFV ao aumento da concentração de glicose sanguínea para valores acima de 100 mg/dL. Esse achado está totalmente de acordo com estudo de coorte realizado na África do Sul, em que o uso do antirretroviral EFV foi associado a um maior risco de desenvolver diabetes mellitus. Ensaio clínico randomizado mostraram que a utilização do EFV em esquemas de primeira linha em países de baixa e média renda esteve associado com aumento de glicose no sangue, o que corrobora com o encontrado no presente estudo (Martínez et al., 2003; Erlandson et al., 2014).

As pessoas com alta escolaridade apresentaram aproximadamente 10 vezes mais chances de desenvolver alteração nos níveis de glicose. Entretanto, não foram encontrados trabalhos que mostrem essa associação. Por outro lado, um estudo realizado a respeito dos determinantes de saúde no Brasil discutiu que questões sociais, como o nível de escolaridade, podem trazer implicações nos níveis de saúde das populações (Martínez et al., 2003). Nesse sentido, acredita-se que os indivíduos com maior tempo de escolaridade apresentam melhor condição financeira e renda, com acesso a maiores quantidades de alimentos processados e maior ingestão calórica, possibilitando o desenvolvimento de síndromes metabólicas, como diabetes mellitus (Carrapato et al., 2017).

As limitações do presente estudo incluem número de dados faltantes para os exames laboratoriais, menor número de mulheres na população e o tempo reduzido de acompanhamento. Para a análise da função renal inexistiam dados da taxa de filtração glomerular (TFG), que seriam importantes para avaliar com acurácia o funcionamento dos rins.

Como pontos fortes, ressalta-se ineditismo do estudo em analisar o impacto do EFV e DTG nos exames de glicose, ureia e creatinina no Brasil, a elevada qualidade da coleta de dados pela equipe qualificada, robustez das análises estatísticas, estudo de

vida real, comparando dois esquemas antirretrovirais usados no Brasil e em outros países pelo mundo.

Os resultados do estudo apontaram que o uso do DTG teve associação com o aumento na creatinina sérica por até 42 semanas, sendo transitório e retornando aos patamares observados antes do início da TARV. Além do mais, o uso do EFV aumentou a chance de obter um resultado de glicose alterado, isto é, maior que 100 mg/dL. Por esse motivo, o esquema terapêutico contendo DTG demonstrou ser mais seguro para indivíduos virgens de TARV, iniciando a terapia medicamentosa contra a infecção pelo HIV.

5. Conclusão

Os resultados do estudo mostraram que o uso de DTG foi associado ao aumento da creatinina sérica por até 42 semanas, que foi transitório e retornou aos níveis pré-inicial da TARV. Além disso, o uso do EFV aumentou a chance em se obter um resultado alterado da glicemia, ou seja, superior a 100 mg/dL. Por esta razão, o regime terapêutico contendo DTG é mais seguro para pacientes virgens de TARV que iniciam terapia medicamentosa contra a infecção pelo HIV.

Assim, o uso do esquema terapêutico contendo dolutegravir mostrou maior segurança para o paciente, quando comparado ao esquema terapêutico contendo efavirenz.

Outros estudos envolvendo o uso de efavirenz e dolutegravir podem demonstrar sua associação com alteração de outros parâmetros laboratoriais e, portanto, sua segurança para o paciente.

Agradecimentos

Agradecimento especial a todas as pessoas que gentilmente aceitaram participar do estudo.

Conflito De Interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências

- Akkina, S. K., Ricardo, A. C., Patel, A., Das, A., Bazzano, L. A., Brecklin, C., ... & Lash, J. P. (2012). Illicit drug use, hypertension, and chronic kidney disease in the US adult population. *Translational Research*, 160(6), 391-398.
- BRASIL. (2015). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2017). *Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos: relatório de recomendações*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2018a). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2018b). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2020). *Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2020*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- Camargo, T. M., Rocha-Junior, D. S., Ferreira, S. R., Vasconcelos, E. M. A., Oliveira, S. J., Shitara, E. S., & Oshima-Franco, Y. (2006). Influência do tabagismo sobre as análises laboratoriais de rotina: um estudo piloto em adultos jovens. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 27(3), 247-251.
- Castro, A. D. C. O., Silveira, E. A., Falco, M. D. O., Nery, M. W. & Turchi, M. D. (2016). Overweight and abdominal obesity in adults living with HIV/AIDS. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(1), 353-360.
- Carrapato, P., Correia, P. & Garcia, B. (2017). Determinante da saúde no Brasil: a procura da equidade na saúde. *Saúde e Sociedade*, 26(3), 676-689.
- Cattaneo, D., Sollima, S., Meraviglia, P., Milazzo, L., Minisci, D., Fusi, M., Filice, C. & Gervasoni, C. (2020). Dolutegravir-based antiretroviral regimens for hiv liver transplant patients in real-life settings. *Drugs in R&D*, 20(1), 155-160.
- Cysne, A. C., Torga, E. D. G. C., Luzia, E. L., Lemos, L. M. C., Souza, L. M. S., Rocha, M. A. P., M. C. Siqueira, S. B. & Resende, S. E. (2016). *Manual de Exames Laboratoriais da rede SUS-BH*. Belo Horizonte: Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.
- Dooley, K. E., Kaplan, R., Mwelase, N., Grinsztejn, B., Ticona, E., Lacerda, M., & Aboud, M. (2020). Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*, 70(4), 549-556.
- Dusse, L. M. S., Rios, D. R. A., Sousa, L. P. N., Moraes, R. M. M. S., Domingueti, C. P. & Gomes, K. B. (2016). Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente. *Revista Brasileira de Análise Clínicas*, 49(1), 41-51.
- Erlanson, K. M., Kitch, D., Tierney, C., Sax, P. E., Daar, E. S., Melbourne, K. M., & McComsey, G. A. (2014). Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism: AIDS clinical trials group study A5224s. *AIDS*, 28(10), 1451-1461.
- Gardner, L. I., Klein, R. S., Szczech, L. A., Phelps, R. M., Tashima, K., Rompalo, A. M., & Holmberg, S. D. (2003). Rates and risk factors for condition-specific hospitalizations in HIV-infected and uninfected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 34(3), 320-330.
- Joshi, K., Boettiger, D., Kerr, S., Nishijima, T., Van Nguyen, K., Ly, P. S., & Pujari, S. (2018). Changes in renal function with long-term exposure to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Asia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 27(1), 1209-1216.
- Kaboré, N. F.; Poda, A.; Zougrana, J.; Da, O.; Ciaffi, L.; Semdé, A.; Yaméogo, I.; Sawadogo, A. B.; Delaporte, E.; Meda, N.; Limou, S. & Cournil, A. (2019). Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a West African setting. *BMC Nephrology*, 20(155), 1-10.
- Kolakowska, A., Maresca, A. F., Collins, I. J. & Cailhol, J. (2019). Update on adverse effects of HIV integrase inhibitors. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 11(1), 372-387.
- Martínez, E., Arnaiz, J. A., Podzamczar, D., Dalmau, D., Ribera, E., Domingo, P., & Gatell, J. M. (2003). Substitution of nevirapine, Efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, 349(11), 1036-1046.
- Mclaughlin, M. M., Guerrero, A. J. & Merker, A. (2018). Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context*, 7(1), 01-15.
- Mendes, J. C., Bonolo, P. D. F., Ceccato, M. D. G. B., Costa, J. D. O., Reis, A. M. M., 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.
- Milburn, J., Jones, R. & Levy, J. B. (2017). Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(1), 434-439.

- Minas Gerais. (2018). *Boletim epidemiológico mineiro: análise epidemiológica de HIV/aids. Panorama do ano de 2017*. Belo Horizonte: Secretaria Estadual de Saúde.
- Nyende, L.; Kalyesubula, R.; Sekasanvu, E. & Byakika-Kibwika, P. (2020). Prevalence of renal dysfunction among HIV infected patients receiving Tenofovir at Mulago: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*, 22(1), 1-6.
- Oliveira, O. C. A. D., Oliveira, R. A. D. & Souza, L. D. R. D. (2011). Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(1), 35-39.
- Orth, S. R. (2004). Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(1 suppl), S58-S63.
- Peres, L. A. B., Cunha Júnior, A. D. D., Schäfer, A. J., Silva, A. L. D., Gaspar, A. D., Scarpari, D. F., & Oliveira, T. F. T. D. (2013). Biomarcadores da injúria renal aguda. *Brazilian Journal of Nephrology*, 35(3), 229-236.
- Pinto Neto, L. F. S., Braga, A. C., Rocha, J. A., Vieira, N. F. R. & Miranda, A. E. (2011). Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(1), 30-34.
- Redig, A. J. & Berliner, N. (2013). Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology*, 2013(1), 377-381.
- Ronit, A., Lundgren, J., Afzal, S., Benfield, T., Roen, A., Mocroft, A., & Nielsen, S. D. (2018). Airflow limitation in people living with HIV and matched uninfected controls. *Thorax*, 73(5), 431-438.
- Tsuda, L. C., Silva, M. M., Machado, A. A. & Fernandes, A. P. M. (2012). Alterações corporais: terapia antirretroviral e síndrome da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Revista Latino-Americana Enfermagem*, 20(5), 01-07.
- Teixeira, L. D. S. L., Ceccato, M. D. G. B., Carvalho, W. D. S., Costa, J. D. O., Bonolo, P. D. F., Mendes, J. C., & Silveira, M. R. (2020). Prevalência e fatores associados ao tabagismo em pessoas vivendo com HIV em tratamento. *Revista de Saúde Pública*, 54, 108.
- Vieira, T. S., Vieira, I. S., Bresser, M., Moura, L. C. L. & Moura, M. A. (2018). O papel do dolutegravir na terapia antirretroviral. *HU Revista*, 44 (3), 379-385.
- WHO. (2018). *Informação interna perguntas e respostas sobre o uso de dolutegravir (DTG) por mulheres em Idade reprodutiva 21 de Maio de 2018*. https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/q-a-dtg_Pt.pdf?ua=1

2.12 Artigo de resultados 2

Laboratory assessment of liver function in people starting antiretroviral therapy with Dolutegravir or Efavirenz: a cohort study in Belo Horizonte, Brazil

Avaliação laboratorial da função hepática em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com esquemas contendo Dolutegravir ou Efavirenz: estudo de coorte em Belo Horizonte, Brasil

Evaluación de laboratorio de la función hepática en personas que inician terapia antirretroviral con Dolutegravir o Efavirenz: un estudio de cohorte en Belo Horizonte, Brasil

Artigo a ser submetido para publicação no periódico *Research, Society and Development* (ANEXO C)

Resumo

Objetivo: verificar qual esquema de tratamento antirretroviral foi mais seguro para pessoa que vive com HIV, dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg ou efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg. Para isso, analisou-se os seguintes exames laboratoriais de função hepática: bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina. Metodologia: estudo de coorte, com o acompanhamento de 234 pessoas que vivem com HIV e iniciando terapia antirretroviral na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com dados coletados entre agosto de 2015 a dezembro de 2018. Resultados: Os valores médios para os resultados dos exames bilirrubina total e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase e fosfatase alcalina reduziram após 72 semanas de uso do tratamento para os dois esquemas terapêuticos. A média do valor para a bilirrubina direta nas pessoas em uso de EFV aumentou em 72 semanas e ficou acima do valor de referência, quando comparado com a do início do acompanhamento. Para a gama glutamil transferase, a média dos resultados apresentou-se acima do valor de referência em ambos os grupos antes do tratamento. Após a terapia por 72 semanas com dolutegravir, a média retornou ao valor de referência e, no caso do efavirenz, a média manteve-se elevada.

O teste de Bonett para a variância e a análise das médias das diferenças pelo teste de Dunnett para os exames analisados mostraram não ter diferença estatística, indicando que os dois esquemas terapêuticos estudados são seguros e não causam alterações em exames laboratoriais marcadores de função hepática. Conclusões: os dois esquemas terapêuticos estudados mostraram-se seguros e não ocasionaram aumento na variância para exames laboratoriais marcadores de função hepática.

Palavras-chave: fármacos anti-HIV; efeitos adversos; diagnósticos e exames laboratoriais, combinação efavirenz, lamivudina, disoproxil fumarato de tenofovir; dolutegravir; células hepáticas.

Abstract

Objective: to verify which antiretroviral treatment regimen was safer for people living with HIV, dolutegravir 50mg + lamivudine 300mg + tenofovir 300mg or efavirenz 600mg + lamivudine 300mg + tenofovir 300mg. For this, the following laboratory tests of liver function were analyzed: total, direct and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase, gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase. Methodology: cohort study, with the follow-up of 234 people living with HIV and initiating antiretroviral therapy in the city of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, with data collected between August 2015 and December 2018. Results: Mean values for results of tests total and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase and alkaline phosphatase reduced after 72 weeks of use of the treatment for the two therapeutic regimens. The mean value for direct bilirubin in people using EFV increased at 72 weeks and was above the reference value when compared to that at the beginning of the follow-up. For gamma glutamyl transferase, the mean of the results was above the reference value in both groups before treatment. After 72 weeks of therapy with dolutegravir, the mean returned to baseline and, in the case of efavirenz, the mean remained high. Bonett's test for variance and analysis of the means of differences by Dunnett's test for the analyzed exams showed no statistical difference, indicating that the two therapeutic regimens studied are safe and do not cause changes in laboratory tests that are markers of liver function. Conclusions: the two therapeutic regimens studied proved to be safe and did not cause an increase in the variance for laboratory tests that were markers of liver function.

Keywords: anti-HIVdDrugs; adverse effects; diagnostics and laboratory tests, efavirenz combination, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate; dolutegravir; liver cells.

Resumen

Objetivo: verificar qué régimen de tratamiento antirretroviral fue más seguro para las personas que viven con el VIH, dolutegravir 50 mg + lamivudina 300 mg + tenofovir 300 mg o efavirenz 600 mg + lamivudina 300 mg + tenofovir 300 mg. Para ello se analizaron las siguientes pruebas de laboratorio de función hepática: bilirrubina total, directa e indirecta, aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa, gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina. Metodología: estudio de cohorte, con seguimiento de 234 personas viviendo con VIH e iniciando terapia antirretroviral en la ciudad de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, con datos recolectados entre agosto de 2015 y diciembre de 2018. Resultados: Valores medios para resultados de pruebas de bilirrubina total e indirecta, aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa y fosfatasa alcalina reducidas después de 72 semanas de uso del tratamiento para los dos regímenes terapéuticos. El valor medio de bilirrubina directa en personas que usaban EFV aumentó a las 72 semanas y estuvo por encima del valor de referencia en comparación con el del inicio del seguimiento. Para gamma glutamil transferasa, la media de los resultados estaba por encima del valor de referencia en ambos grupos antes del tratamiento. Después de 72 semanas de tratamiento con dolutegravir, la media volvió al valor inicial y, en el caso de efavirenz, la media permaneció alta. La prueba de varianza de Bonett y el análisis de las medias de las diferencias por la prueba de Dunnett para los exámenes analizados no mostraron diferencia estadística, indicando que los dos regímenes terapéuticos estudiados son seguros y no provocan alteraciones en los exámenes de laboratorio que son marcadores de la función hepática. Conclusiones: los dos regímenes terapéuticos estudiados demostraron ser seguros y no provocaron un aumento en la varianza para los exámenes de laboratorio que fueron marcadores de la función hepática.

Palabras clave: medicamentos anti-VIH; efectos adversos; diagnósticos y pruebas de laboratorio, combinación de efavirenz, lamivudina, fumarato de disoproxilo de tenofovir; dolutegravir; células hepáticas.

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/aids) é considerado como um problema de saúde global e seu tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) melhorou de modo significativo a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (PVHIV) (Anyanwu et al., 2021; Segamwenge & Bernard, 2018; Tesfa et al., 2019). A TARV é de suma importância para reduzir e manter a carga viral em níveis indetectáveis, trazendo benefícios para as PVHIV. Entretanto, os medicamentos utilizados na TARV não são isentos de reações adversas e podem causar alterações metabólicas, prejudicando a função de alguns órgãos como, por exemplo, o fígado (Kalyesubula et al., 2011; Mulu et al., 2013). Assim, a toxicidade hepática induzida por medicamentos que compõem a TARV é considerada um efeito adverso grave, podendo variar desde elevação assintomática dos marcadores bioquímicos até falência hepática grave (Brasil, 2018; Gebremicael et al., 2021).

A hepatotoxicidade pode ser resultado de agressão sofrida pelas células do fígado por ação direta ou indireta de metabólitos dos fármacos antirretrovirais (ARV), podendo causar uma elevação nos marcadores bioquímicos, como aspartato amino transferase (AST) e/ou alanina amino transferase (ALT) acima dos valores de referência (AST masculino ≤ 41 UI/L feminino ≤ 31 UI/L e ALT masculino ≤ 38 UI/L feminino ≤ 32 UI/L) (Woldu et al., 2014). Outros exames também podem ser utilizados como preditores de lesão hepática, como fosfatase alcalina (65 – 300 UI/L), gama glutamil transferase (masculino 11 - 50 UI/L; feminino 7 - 32 UI/L), bilirrubina total (adulto < 1 mg/dL), indireta ($\leq 0,8$ mg/dL) e direta ($< 0,2$ mg/dL) (Cysne et al., 2016).

A TARV é composta pela associação de fármacos, o que dificulta a compreensão dos efeitos independentes de cada princípio ativo na hepatotoxicidade. Sendo assim, o monitoramento e manejo da TARV objetivando mitigar a hepatotoxicidade emergiu como desafio para todos aqueles que usam medicamentos para controlar a infecção pelo HIV (Mulu et al., 2013; Gebremicael et al., 2021). Assim, a dosagem das transaminases precisa ser realizada antes do início da TARV e periodicamente após o tratamento farmacológico, sendo também recomendado rastrear todos os indivíduos quanto a doenças hepáticas pré-existentes, como infecções por hepatite B e C. (Kontorinis & Dieterich, 2003).

No presente estudo, objetivou-se acompanhar os exames laboratoriais de função hepática em indivíduos virgens de tratamento, iniciando TARV com esquema antirretroviral dolutegravir (DTG) 50mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg comparado ao esquema de TARV efavirenz (EFV) 600mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg, em busca de contribuir para o entendimento da segurança desses medicamentos em uso no mundo real.

2. Metodologia

2.1 Aspectos éticos

O presente estudo integra o projeto ECOART que obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 31192914.3.0000.5149 da Universidade Federal de Minas Gerais. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2 Coleta de dados

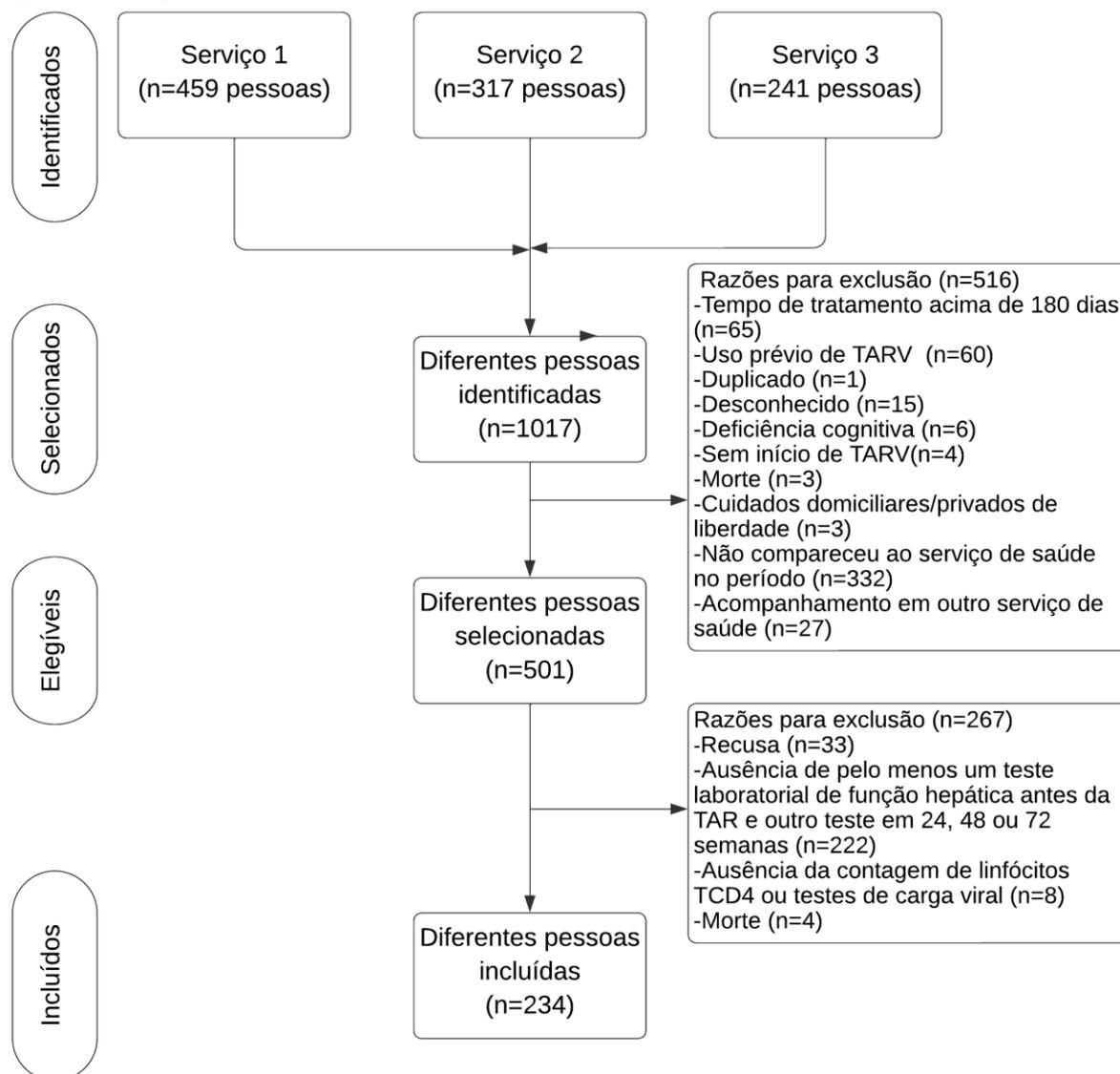
O presente trabalho foi um estudo de coorte, que utilizou os dados da entrevista basal do projeto “Efetividade da TARV em PVHIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral (ECOART)” (MENDES et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2020) e dados coletados de prontuários clínicos, além de informações 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). Os participantes foram recrutados de agosto 2015 a dezembro de 2018, em Belo Horizonte, Brasil.

Os resultados dos exames laboratoriais de função hepática foram coletados dos prontuários clínicos, de acordo com o tempo de uso dos ARV's, sendo coletados no tempo basal (antes do início da TARV) e nos tempos até 24, até 48, e até 72 semanas após início da TARV. Os exames de CV e de linfócitos TCD4 foram coletados antes do início da TARV através do SISCEL.

Foram selecionadas 1017 pessoas em três serviços públicos de assistência especializada em HIV/aids, responsáveis por dispensar TARV para aproximadamente 80% das PVHIV no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Após aplicar os

critérios de elegibilidade, permaneceram 501 pessoas. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão para o presente estudo, permaneceram 234 pessoas, conforme Figura 1, Diagrama de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo.

Figura 1 - Diagrama de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo



Fonte: Os autores

2.3 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média e desvio padrão (DP) quando variáveis com distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartil se a distribuição da variável for não normal. As frequências absolutas e relativas foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O teste de Mann Whitney foi usado para as variáveis sem distribuição normal para determinar se a diferença de medianas da população é estatisticamente significativa.

Na análise de variância entre os grupos de indivíduos em uso de DTG ou EFV, foi realizado o teste de Bonett e na comparação entre as médias das diferenças nos períodos 24, 48 e 72 em relação ao período basal, entre os grupos DTG e EFV foi utilizado o teste de Dunnett.

A análise dos dados foi realizada utilizando o Minitab versão 19.1 e *Statistical Package for the Social Sciences*, inc. (SPSS) Chicago, USA, versão 26.0. O nível de significância utilizado como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

3. Resultados e Discussão

As características basais das pessoas iniciando terapia antiretroviral com esquema contendo efavirenz ou dolutegravir acompanhadas em três serviços de referência no tratamento ao HIV na cidade de Belo Horizonte e encontram-se reunidas na tabela 1.

Tabela 1 - Características basais das pessoas vivendo com HIV iniciando a terapia antiretroviral com esquema contendo Efavirenz ou Dolutegravir acompanhadas em três serviços de referência na cidade de Belo Horizonte-MG

Esquema de TARV	DTG ^a		EFV ^b		p-valor
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	85	84,16	113	84,96	0,866
Feminino	16	15,84	20	15,04	
Idade por faixa (anos)					
18 a 19	4	3,96	3	2,26	0,791
20 a 34	58	57,43	76	54,14	
35 a 49	28	27,72	42	31,58	
≥ 50	11	10,89	12	9,02	
Cor da pele					
Branca	20	19,8	37	27,82	0,485
Preta	18	17,82	28	21,05	
Parda	6	5,94	4	3,00	
Outras	54	53,46	61	45,86	
Ignorado	3	2,97	3	2,25	
Estado civil					
Solteiro	81	80,20	111	83,46	0,521
Casado	20	19,80	22	16,54	
Classe econômica ^c					
A,B	38	37,62	59	44,36	0,216
C	53	52,47	55	41,35	
D,E	10	9,90	19	14,28	
Fuma					
Sim	34	33,67	29	21,80	0,043
Não	67	66,33	104	78,20	
Uso de álcool último mês					
Não	26	25,74	40	30,07	0,465
Sim	75	74,25	93	69,92	
Frequência consumo álcool					
Nunca	26	25,74	40	30,07	0,798
1 vez por mês	26	25,74	33	24,81	
2-4 vezes por mês	38	37,62	46	34,59	
2-3 vezes por semana	9	8,91	12	9,02	

4 vezes por semana	1	0,99	0	0	
5 ou mais vezes por semana	1	0,99	2	1,51	
Dose diária de álcool ^d					0,023
0 a 1	24	23,76	32	24,06	*
2 ou 3	16	15,84	20	15,04	
4 ou 5	11	10,89	20	15,04	
6 ou 7	16	15,84	4	3,00	
8 ou mais	8	7,92	16	12,03	
Ignorado	26	25,74	41	30,83	
Comorbidade ^e					
Não	85	84,15	105	78,94	0,309
Sim	16	15,84	28	21,05	
Uso de drogas ilícitas					
Não	47	46,53	68	51,12	0,486
Sim	54	53,46	65	48,87	
Adesão TARV ^f					
Não	12	11,88	22	16,54	0,312
Sim	89	88,11	111	83,46	

* Estatisticamente significativo a 5%.

^a DTG: esquema terapêutico antirretroviral contendo dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg.

^b EFV: esquema terapêutico antirretroviral contendo efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg.

^c classe econômica foi mensurada por meio dos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Classe A, B (alta); classe C (intermediária); classe D, E (baixa).

^d Dose diária de álcool = representa o número de dose de bebida alcoólica, consumida diariamente pelo entrevistado.

^e Comorbidades registradas na primeira consulta (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, ansiedade/depressão ou outra).

^f Adesão: a pessoa deixou de tomar antirretroviral nos últimos 15 dias? Sim: não aderente. Não: aderente.

Fonte: Os autores.

Ao analisar a população acompanhada neste estudo, 101 (43,2%) pessoas iniciaram TARV com o esquema antirretroviral dolutegravir (DTG) 50mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg, com idade média de 34,08 anos (DP=10,65), com carga viral média de 187435 cópias/mL (DP=812867) e contagem de linfócitos TCD4 média de 422,30 células/mm³ (DP=290,4).

Para o esquema de TARV efavirenz (EFV) 600mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg foram 133 (56,8%) pessoas com idade média de 33,35 anos (DP=10,18), o que indica uma população jovem; com carga viral média de 136913 cópias/mL (DP=295480) e contagem de linfócitos TCD4 média de 378,9 células/mm³ (DP=269,4), indicando que as pessoas não haviam iniciado TARV.

Os homens foram a maioria da população estudada nos esquemas contendo DTG ou EFV, representando 84,16% e 84,96%, respectivamente. Ademais, cerca de 80% das pessoas declararam-se como solteiras e aproximadamente 50% possuem cor de pele declarada como outras e pertencem às classes econômicas A, B e C. As características dessa população foram semelhantes a de outros estudos e boletins epidemiológicos, sendo a maioria de indivíduos do sexo masculino, jovens, cor de pele

não branca, consumidores de álcool no último mês e com adesão ao esquema da TARV (Brasil, 2018a; Minas Gerais, 2018).

O teste estatístico Qui-Quadrado mostrou que os dois grupos terapêuticos são homogêneos na maioria de suas características, exceto para as variáveis uso de tabaco (cigarro) com p-valor 0,043 e dose diária de álcool com p-valor 0,023. A maioria das pessoas não fumavam, correspondendo 66,33% e 78,20% em cada esquema de TARV estudado. Em relação ao consumo de álcool no último mês, também foram observados números elevados, tanto para os indivíduos em uso de DTG (74,25%) quanto para os indivíduos em uso de EFV (69,92%). Aproximadamente 60% dos indivíduos analisados informaram consumir álcool na frequência de 1 a 4 vezes por mês. No que diz respeito à dose diária, 23,75% consumiram de 6 a 8 doses no grupo DTG e 30,08% consumiram de 2 a 5 doses no grupo EFV.

Estudos apontaram que o consumo de álcool e o tabagismo têm efeitos aditivos sobre a elevação das enzimas hepáticas (Kimm et al., 2010; Wannamethee & Shaper, 2010; Park et al., 2013), especialmente quando uma anormalidade metabólica está presente (Park et al. 2013). Outro estudo apontou que fumar pode aumentar os efeitos do álcool na lesão das células hepáticas em pessoas etilistas (Wannamethee & Shaper, 2010). O uso de substâncias de abuso em pessoas com HIV causa uma redução na adesão à TARV e compromete os efeitos benéficos da TARV na redução da carga viral (Vagenas et al., 2015; Williams et al., 2019; Anyanwu et al., 2021).

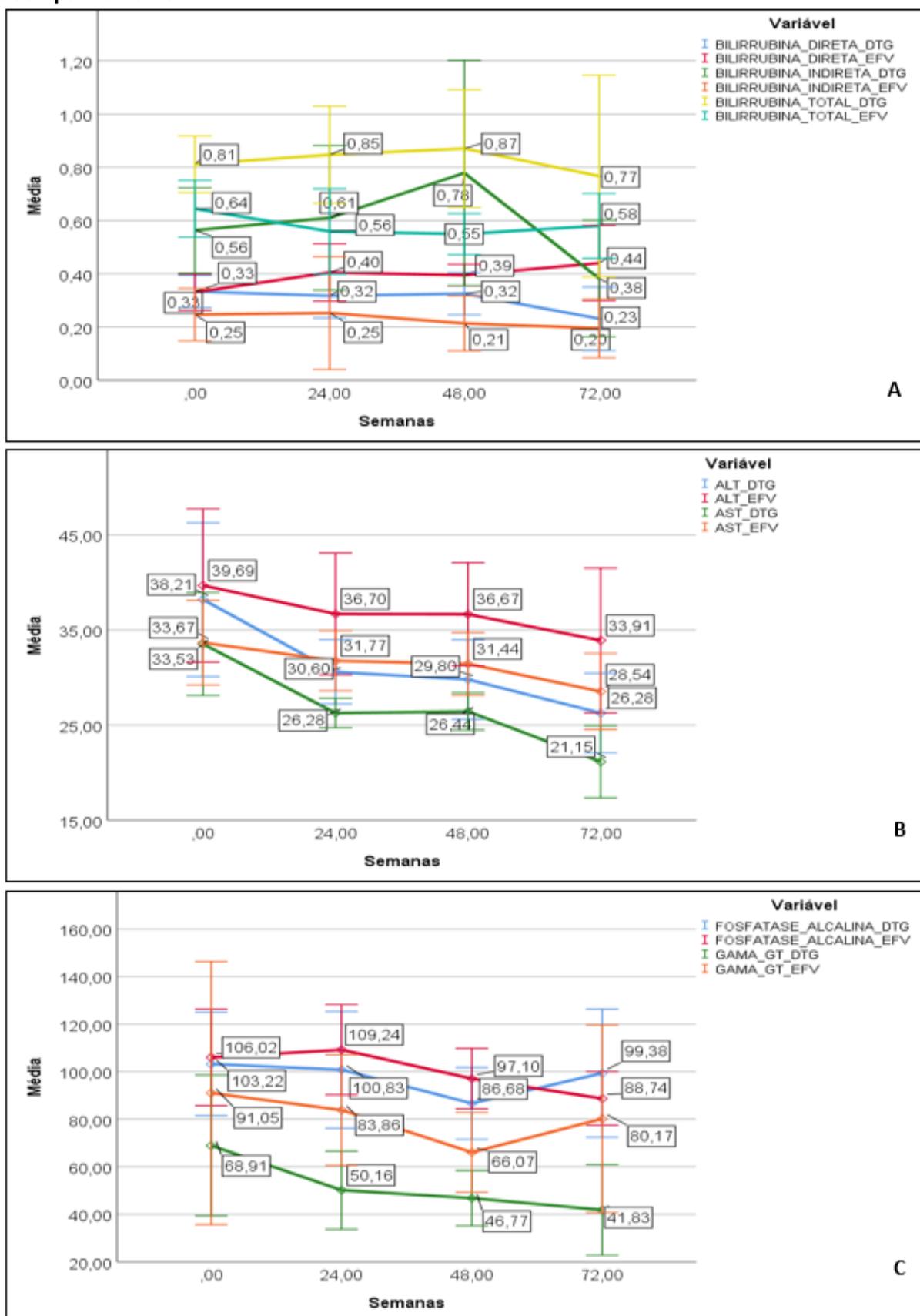
No presente trabalho, cerca de 80% das pessoas estudadas por esta coorte não apresentavam comorbidades. Esses achados corroboram com os estudos de Woldu et al. (2014) e Shiferaw et al. (2016), mostrando que a ausência de doenças de base ou comorbidades e o concomitante não uso de outros medicamentos estão diretamente relacionados a um menor risco de desenvolver eventos relacionados à hepatotoxicidade.

A maioria das pessoas apresentaram adesão à TARV, não deixando de tomar os medicamentos nos últimos 15 dias, o que representa 88,11% para o esquema DTG e 83,45% para o esquema EFV. A adesão não adequada à TARV ainda é o principal risco de falhas virológicas e imunológicas, prejudicando o quadro clínico e dificultando a tomada de decisão médica. Essas falhas virológicas podem ocorrer como resultado

da resistência aos medicamentos, levando à necessidade de mudar os esquemas de primeira linha para esquemas de segunda linha, que são mais caros e menos disponíveis para pessoas em países com recursos financeiros limitados e para o Sistema Único de Saúde (Woldu et al., 2014; Alghamdi et al., 2016; Shiferaw et al., 2016; Brasil, 2018).

A alteração nos analitos utilizados para prática clínica como marcadores da função hepática, pode ser resultado da injúria direta dos fármacos ou seus metabólitos sobre os hepatócitos, mas também pode ser resultado da lesão ocasionada pela ação direta do vírus HIV e ao processo inflamatório, além da combinação de todos estes fatores (Oikonomou et al., 2019; Cai et al., 2019; Lucien et al., 2010). A OMS recomenda tratar a infecção pelo HIV usando TARV e monitorar os parâmetros laboratoriais, para reduzir o risco de desenvolver toxicidade devido ao tratamento contínuo contra o HIV. Portanto, o manejo da toxicidade relacionada ao uso da TARV torna-se uma necessidade no cuidado e tratamento do HIV/aids (Gebremicael et al., 2021). Na figura 2 está apresentada a variação média e desvio padrão dos exames laboratoriais estudados em função do tempo de acompanhamento.

Figura 2 - Variação média dos exames de função hepática em relação ao tempo de acompanhamento



Fonte: Os autores

Para ambos os esquemas de TARV, os valores de bilirrubina total (BT) apresentaram valores médios em 72 semanas menores que os do tempo pré TARV, permanecendo dentro dos valores de referência da BT, isto é, menor que 1,0 mg/dL (figura 2A).

Os valores da bilirrubina indireta (BI) para o grupo terapêutico EFV variou pouco durante todo o período estudado, iniciando com valor médio 0,25 mg/dL e chegando a 0,20 mg/dL em 72 semanas. Em contrapartida, a fração da BI no grupo DTG apresentou média inicial de 0,56 mg/dL, apresentando elevação em 48 semanas para 0,78 mg/dL e reduzindo para 0,38 mg/dL em 72 semanas de uso da TARV. Todos esses valores permaneceram dentro do valor de referência para a BI, sendo $\leq 0,8$ mg/dL (figura 2A). Sabe-se que o aumento transitório na concentração de BI em pessoas usando DTG é um resultado bioquímico comum, uma vez que o DTG é metabolizado pela enzima glicuronosil transferase na via da uridina difosfato (UDP). Essa enzima é responsável pela glicuronidação de vários compostos, inclusive da bilirrubina, havendo uma competição entre substratos e resultando em maior concentração da BI (Chen et al., 2014).

A fração da bilirrubina direta (BD) para o grupo DTG apresentou valor médio inicial de 0,33 mg/dL e reduziu para 0,23 mg/dL em 72 semanas de TARV, ficando acima do valor de referência ($< 0,20$ mg/dL). Um comportamento diferente foi observado para o grupo usando EFV, no qual a BD aumentou de 0,33 mg/dL para 0,44 mg/dL após 72 semanas, ou seja, a média atingiu mais que duas vezes o valor de referência (figura 2A). Esse aumento pode ser resultado da conhecida hepatotoxicidade do EFV, podendo desencadear colestase hepática e comprometendo o fluxo de bile no fígado. Isso prejudica o fluxo fisiológico normal da fração da BD para a vesícula biliar e sua consequente drenagem para o duodeno. Dessa maneira, a BD permanece por mais tempo no fígado e acaba sendo difundida para a circulação sanguínea (Yimer et al., 2014; Patil et al., 2015; Sonderup et al., 2016).

Na figura 2B encontram-se os valores médios dos exames das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP) para os dois tratamentos, sendo que todos os valores médios permaneceram dentro dos valores de referência. As quatro curvas apresentam comportamento semelhante, com valores mais elevados no tempo basal e redução nos tempos 24, 48 e 72 semanas. Isso mostrou que o uso da TARV reduziu os valores das transaminases na população

estudada. Outros estudos corroboram com os achados deste trabalho, mostrando que a redução observada para as transaminases após a TARV pode ser decorrente da diminuição da carga viral e do controle da infecção sistêmica pelo HIV (Ejilemele et al., 2007; Wood et al. 2017; Tesfa et al., 2019).

A infecção pelo vírus HIV não tratada e uma elevada carga viral podem ocasionar um aumento nos níveis das transaminases hepáticas, devido à ação direta do vírus nas células hepáticas e ao processo inflamatório sistêmico. Em muitos casos a atividade anormal das transaminases ocorre de forma assintomática e é uma consequência da infecção pelo HIV, sendo necessário tratar a infecção pelo HIV, objetivando reduzir a carga viral e normalizar os índices das transaminases (Kim et al., 2008; Wood et al., 2021). Outros estudos mostraram correlação entre a carga viral do HIV e o grau de elevação das enzimas hepáticas, sendo observado uma redução dos níveis das transaminases à medida que a viremia diminui (Mata-Marín et al. 2009; Dusingize et al. 2015; Alghamdi et al. 2016).

Em estudo realizado em 2021 na Etiópia, os autores compararam indivíduos virgens de TARV com aqueles em uso de TARV e concluíram que elevação das transaminases hepáticas é maior no grupo virgem de TARV, devido à infecção viral, baixa contagem de linfócitos TCD4, além de infecções oportunistas serem menores nos indivíduos em uso de TARV. Além do mais, a presença de comorbidades preexistentes e seu tratamento pode levar a interações medicamentosas, ocasionando hepatotoxicidade medicamentosa e consequente elevação nas transaminases e demais marcadores de lesão hepática (Kalyesubula et al., 2011; Gebremicael et al., 2021).

No gráfico na Figura 2C estão apresentadas as variações na média para os exames fosfatase alcalina (FAL) e gama glumamil transferase (GGT). Os resultados médios para FAL nos dois esquemas terapêuticos estudados são muito próximos no tempo basal, porém, ao final do tempo de seguimento de 72 semanas, o grupo usando DTG apresentou aumento na média de 10,64 UI/L. Estudos realizados por outros autores mostram que a elevação discreta nas enzimas geralmente é transitória e não necessita interrupção no tratamento. No entanto, se houver toxicidade grave (elevação > 5 vezes o limite superior da normalidade) ou se a pessoa apresentar sintomas graves, sugere-se trocar o tratamento (Martins et al., 2020; Wood et al.,

2021). Em nosso estudo, o aumento da FAL foi discreto e permaneceu dentro do valor de referência (65 a 300 UI/L), sem indicar necessidade em mudar esquema de TARV.

No estudo de Anyanwu et al. (2021) encontrou-se aumento nas enzimas FAL, AST e ALT, estando associado ao uso de álcool, tabaco e/ou drogas ilícitas. Nosso estudo contrasta em características populacionais, pois em nossa população 66,33% (grupo DTG) que iniciaram TARV e 78,20% (grupo EFV) não fumavam. Aproximadamente 70% usaram álcool no último mês, sendo 51,48 e 54,88 até uma vez ao mês, respectivamente.

No caso do exame GGT, os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG apresentavam valor médio de 68,91 UI/L, superior ao valor de referência (11 a 50 UI/L). Após transcorrido 72 semanas em uso da TARV, o valor médio para essa enzima reduziu para 41,83 UI/L, dentro do valor de referência.

Ademais, os indivíduos iniciando TARV com EFV apresentaram média inicial de 91,05 UI/L e, ao final do tempo de acompanhamento em 72 semanas, houve redução para 80,17 UI/L, conforme a Figura 2C. A média dos valores basais de GGT foram superiores ao valor de referência (11 a 50 UI/L) durante todo o seguimento. Ao final do acompanhamento, a média de GGT para EFV manteve-se acima do valor de referência. Outros estudos explicam que essa elevação na GGT pode estar relacionada ao uso prévio de bebidas alcoólicas e também pela utilização de TARV contendo EFV, um medicamento conhecido por sua toxicidade hepática e indução enzimática (Silva et al., 2021; Segamwenge et al., 2018; Agência Europeia de Medicamentos, 2012; Telli et al., 2016).

A elevada concentração da enzima GGT observada em pessoas com alta viremia também pode ser explicada devido à inflamação direta dos hepatócitos pelo HIV, indução de apoptose, disfunção mitocondrial e alteração da permeabilidade da membrana mitocondrial estimulando uma resposta inflamatória. Após iniciado o tratamento medicamentoso, há vários benefícios para o indivíduo como: diminuição da carga viral, melhora do quadro clínico, reconstituição imunológica e redução no risco de infecções oportunistas durante a infecção pelo HIV. Dentro desse contexto, observa-se também um resultado benéfico de redução na concentração das enzimas

hepáticas, por exemplo, a GGT (Gil et al., 2007; Lucien et al., 2010; Shiferaw et al., 2016).

Nossos resultados observados para uso de TARV com DTG endossam os dados do estudo realizado por Gil et al. 2007, que descrevem a diminuição na concentração da enzima GGT como resultado de boa tolerância a TARV. Além disso, outras características da população contribuíram com tais resultados, como: ausência de coinfeção pelo vírus da hepatite C e/ou vírus da hepatite B, população jovem, não consumir de álcool em grande quantidade e não utilizar drogas ilícitas.

Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significantes entre as variâncias dos resultados dos exames em função do tempo de seguimento na coorte, calculou-se a variância do resultado de cada exame nos tempos: basal (pré TARV), 24, 48 e 72 semanas. Na tabela 2 encontram-se os resultados dos exames laboratoriais da função hepática, estratificados por esquema terapêutico, número de resultados de exames disponíveis, DP, variância, intervalo de confiança (IC) e p-valor para o teste de Bonett, comparando a variância dos resultados de exames entre os dois diferentes esquemas terapêuticos estudados. O número total de exames foi diferente para cada analito, sendo em maior quantidade para as pessoas no esquema EFV (56,84%).

Tabela 2 - Teste de Bonett comparando a variância entre os grupos DTG e EFV, nível de significância estatística de 5%

Bilirrubina Total					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	119	0,482	0,233	0,363; 0,651	0,436
EFV	151	0,402	0,161	0,279; 0,585	
Bilirrubina Direta					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	73	0,162	0,026	0,144; 0,188	0,506
EFV	88	0,213	0,045	0,119; 0,045	
Bilirrubina Indireta					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	73	0,542	0,294	0,401; 0,755	0,051
EFV	90	0,346	0,120	0,208; 0,588	
AST/TGO					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	262	17,039	290,344	11,162; 26,207	0,244
EFV	395	19,935	19,935	15,573; 25,646	
ALT/TGP					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	268	26,888	722,959	15,987; 45,556	0,137
EFV	393	36,714	1347,927	26,534; 50,863	
Gama GT					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	143	77,544	6013,136	47,541; 128,242	0,058
EFV	249	116,800	13642,190	88,493; 155,383	
Fosfatase Alcalina					

TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	98	57,976	3361,210	38,712; 88,595	0,709
EFV	164	64,171	4117,973	46,434; 89,757	

Fonte: Os autores

A análise dos exames de bilirrubina total, direta e indireta, AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina, utilizando o teste de Bonett, mostrou não haver diferença estatística para as variâncias, indicando que os dois esquemas terapêuticos estudados (dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg e efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg) são seguros e, portanto, não acarretaram em alterações em exames laboratoriais usados como marcadores de função hepática.

De acordo com a literatura, os antirretrovirais em uso atualmente proporcionam maior potência e segurança para as PVHIV (Wu et al., 2017). Além disso, os medicamentos antirretrovirais mais recentes são frequentemente bem tolerados, se comparados àqueles inicialmente usados nos estágios iniciais da epidemia de HIV, nas décadas de 1980 e 1990. Portanto, os antirretrovirais usados na atualidade como esquemas de primeira linha, como o DTG, apresentam potente atividade antiviral e perfil de segurança favorável (Wu et al., 2017; Otto et al., 2021).

Objetivando realizar comparações entre as médias das diferenças para os resultados dos exames nos períodos 24, 48 e 72 semanas em relação ao período basal (para os grupos DTG e EFV) foi utilizado o teste de Dunnett. Cada resultado de exame no tempo 24, 48 e/ou 72 semanas foi subtraído do valor basal, obtendo assim a diferença do resultado entre os dois tempos, em valor absoluto. Após obter essa diferença, calculou-se a média para os indivíduos em uso de DTG e EFV e essas médias foram comparadas usando o teste estatístico de Dunnett. Os resultados dessa análise encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Teste de comparações múltiplas de Dunnett comparando a diferença das médias dos exames entre o grupo DTG e EFV, nível de significância estatística de 5%

	Bilirrubina Total	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
0,0405	-0,1311; 0,2122	0,641
	Bilirrubina Direta	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
0,0338	-0,0429; 0,1106	0,381
	Bilirrubina Indireta	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
0,029	-0,209; 0,267	0,807
	AST/TGO	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
2,76	-3,10; 8,61	0,355
	ALT/TGP	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett

	7,65	-3,46; 18,76	0,176
		Gama GT	
Médias das diferenças	7,7	IC 95%	p-valor Dunnett
		-26,1; 41,5	0,652
		Fosfatase Alcalina	
Médias das diferenças	-9,0	IC 95%	p-valor Dunnett
		-31,0; 12,9	0,415

Fonte: Os autores

Verificou-se não existir diferença com significância estatística entre as médias para as diferenças dos resultados dos exames entre os indivíduos em uso de TARV com DTG ou EFV. Esse achado endossa o encontrado pelo teste de Bonett e contribui para concluir que usar esquema terapêutico com DTG ou EFV demonstrou não prejudicar a função hepática. Assim, nossos achados corroboram com dados da literatura, indicando que os esquemas de TARV de primeira linha são seguros, bem tolerados e não causam elevações nas enzimáticas hepáticas (Brasil, 2018; Anyanwu et al., 2021).

4. Conclusão

A partir dos resultados obtidos nesse estudo, conclui-se que o uso dos esquemas terapêuticos contendo DTG ou EFV para controle da infecção pelo HIV no Brasil são seguros, quanto aos exames marcadores de função hepática (bilirrubina total, direta e indireta, AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina).

Mesmo não verificando diferenças estatísticas entre os dois esquemas terapêuticos e ambos terem demonstrado segurança ao se analisar a variação nos resultados dos exames hepáticos, é preciso monitorar periodicamente a função hepática, pois o fígado é o principal órgão metabolizador do corpo humano e sua função e integridade bioquímica devem estar preservadas. A realização dos exames laboratoriais possibilita identificar toxicidade relacionada com o uso da TARV e caso presente, modificações no esquema terapêutico podem ser realizadas para melhorar a segurança ao usuário, bem como a sua qualidade de vida.

As limitações do presente estudo incluíram a presença de dados faltantes para os exames laboratoriais e a diminuição no número de exames realizados ao longo de tempo de acompanhamento. Essa perda de segmento ao longo do período estudado prejudicou o monitoramento laboratorial e dificultou as análises estatísticas.

Como pontos fortes, ressalta-se ineditismo do estudo em analisar o impacto do EFV ou DTG nos exames marcadores de função hepática no Brasil, a elevada qualidade da coleta de dados pela equipe qualificada, estudo de vida real, comparando dois esquemas antirretrovirais para controle da infecção pelo HIV amplamente usados no Brasil e em outros países pelo mundo.

Agradecimentos

Agradecimento especial a todos os pacientes que gentilmente aceitaram participar do estudo.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências

Agência Europeia De Medicamentos – EMA. (2012). *Anexo I: resumo das características do medicamento – Efavirenz*. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121025124790/anx_124790_pt.pdf. Acesso em: 08 jun. 2022.

Alghamdi, S., Alrbiaan, A., Alaraj, A., Alhuraiji, A., Alghamdi, M., & Alrajhi, A. (2016). Elevated alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis B or C virus coinfection. *Annals of Saudi Medicine*, 36(4), 288–291. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.288>

Anyanwu, C. F., JohnBull, T. O., Usman, I. M., Aigbogun, E. O. J., Ochai, J., Qasem, A. H., Alkhayyat, S. S., Alexiou, A., & Batiha, G. E. S. (2021). Substance Use, Highly Active Antiretroviral Therapy, and Liver Enzymes: Evidence From a Cross-Sectional Study of HIV-Infected Adult Patients Without Comorbidities on HAART in the University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Frontier in Reproductive Health*, 3(1), 1-12. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.664080>

Brasil (2018). *Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Ministério da Saúde.

Brasil (2018a). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes*. Ministério da Saúde.

Cai, J., Osikowicz, M., & Sebastiani, G. (2019). Clinical significance of liver transaminases in HIV-infected patients. *AIDS*, 33(8), 1267–1282. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002233>

Chen, S., St Jean, P., Borland, J., Song, I., Yeo, A. J., Piscitelli, S., & Rubio, J. P. (2014). Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics*, 15(1), 9-16.
<https://doi.org/10.2217/pgs.13.190>

Cysne, A. C., Torga, E. D. G. C., Luzia, E. L., Lemos, L. M. C., Souza, L. M. S., Rocha, M. A. P., Siqueira, S. B., & Resende, S. E (2016). *Manual de Exames Laboratoriais da rede SUS-BH*. 1 ed. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.

Dusingize, J. C., Hoover, D. R., Shi, Q., Mutimura, E., Rudakemwa, E., Ndacyayisenga, V., Gakindi, L., Mulvihill, M., Sinayobye, J. D., Musabeyezu, E., & Anastos, K. (2015). Association of Abnormal Liver Function Parameters with HIV Serostatus and CD4 Count in Antiretroviral-Naive Rwandan Women. *AIDS Research And Human Retroviruses*, 31(7), 723–730. <https://doi.org/10.1089/AID.2014.0170>

Ejilemele, A. A., Nwauche, C. A., & Ejele, O. A. (2007). Pattern of abnormal liver enzymes in HIV patients presenting at a Nigerian Tertiary Hospital. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 14(4), 306–309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18163139/>

Gebremicael, G., Tola, H. H., Gebreegziaxier, A., & Kassa, D. (2021). Incidence of Hepatotoxicity and Factors Associated During Highly Active Antiretroviral Therapy in People Living with HIV in Ethiopia: A Prospective Cohort Study. *HIV/AIDS*, 13(1), 329–336. <https://doi.org/10.2147/HIV.S283076>

Gil, A. C. M., Lorenzetti, R., Mendes, G. B., Morcillo, A. M., Toro, A. A. D. C., Silva, M. T. N. D., & Vilela, M. M. D. S. (2007). Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *Sao Paulo Medical Journal*, 125(1), 205-209.

Kalyesubula, R., Kagimu, M., Opio, K. C., Kiguba, R., Semitala, C. F., Schlech, W. F., & Katabira, E. T. (2011). Hepatotoxicity from first line antiretroviral therapy: an experience from a resource limited setting. *African Health Sciences*, 11(1), 16–23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572852/>

Kimm, H., Kim, S., & Jee, S. H. (2010). The independent effects of cigarette smoking, alcohol consumption, and serum aspartate aminotransferase on the alanine aminotransferase ratio in korean men for the risk for esophageal cancer. *Yonsei Medical Journal*, 51(3), 310–317. <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.3.310>

Kim, W. R., Flamm, S. L., Di Bisceglie, A. M., Bodenheimer, H. C., & Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver Disease (2008). Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*, 47(4), 1363–1370. <https://doi.org/10.1002/hep.22109>

Kontorinis, N., & Dieterich, D. (2003). Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Reviews*, 5(1), 36–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875106/>

Lucien, K., Clement, A., Fon, N., Weledji, P., & Ndikvu, C. (2010). The effects of antiretroviral treatment on liver function enzymes among HIV-infected out patients

attending the central hospital of Yaounde, Cameroon. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 11(3),174-178. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v11i3.57777>

Martins, A. C. M., Oliveira, E. B., Roman, R (2020). *TeleCondutas: HIV: acompanhamento e tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS na Atenção Primária à Saúde: versão digital 2020*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. <https://www.ufrgs.br/telessaunders/teleconsultoria/0800-644-6543/#telecondutas-0800>.

Mata-Marín, J. A., Gaytán-Martínez, J., Grados-Chavarría, B. H., Fuentes-Allen, J. L., Arroyo-Anduiza, C. I., & Alfaro-Mejía, A. (2009). Correlation between HIV viral load and aminotransferases as liver damage markers in HIV infected naive patients: a concordance cross-sectional study. *Virology Journal*, 6(1),1-4. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-181>

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>

Minas Gerais (2018). *Boletim epidemiológico mineiro: análise epidemiológica de HIV/aids. Panorama do ano de 2017*. Secretaria Estadual de Saúde.

Mulu, W., Gidey, B., Chernet, A., Alem, G., & Abera, B. (2013). Hepatotoxicity and associated risk factors in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahirdar, Ethiopia. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 23(3), 217–226. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v23i3.4>

Oikonomou, K. G., Tsai, E., Sarpel, D., & Dieterich, D. T. (2019). Liver Disease in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinics in Liver Disease*, 23(2), 309–329. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.011>

Otto, A. O., Rivera, C. G., Zeuli, J. D., & Temesgen, Z. (2021). Hepatotoxicity of Contemporary Antiretroviral Drugs: A Review and Evaluation of Published Clinical Data. *Cells*, 10(5), 1-21. <https://doi.org/10.3390/cells10051263>

Park, E. Y., Lim, M. K., Oh, J. K., Cho, H., Bae, M. J., Yun, E. H., Kim, D. I., & Shin, H. R. (2013). Independent and supra-additive effects of alcohol consumption, cigarette smoking, and metabolic syndrome on the elevation of serum liver enzyme levels. *PloS One*, 8(5), e63439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063439>

Segamwenge, I. L., & Bernard, M. K. (2018). Acute Liver Failure among Patients on Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. *Case Reports in Hepatology*, 2018(1), 1-5. <https://doi.org/10.1155/2018/1270716>

Silva, K. M. M.; Neves, R. A.; & Costa, S. H. N. (2021). Prevalência de alterações da gama-glutamil transferase e hematológicas em indivíduos que relataram uso de álcool. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. 7(17), 23-30. <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/86/53>

Shiferaw, M. B., Tulu, K. T., Zegeye, A. M., & Wubante, A. A. (2016). Liver Enzymes Abnormalities among Highly Active Antiretroviral Therapy Experienced and HAART Naïve HIV-1 Infected Patients at Debre Tabor Hospital, North West Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *AIDS Research and Treatment*, 2016, 1985452. <https://doi.org/10.1155/2016/1985452>

Teixeira, L. S., Ceccato, M. G. B., Carvalho, W. S., Costa, J. O., Bonolo, F. P., Mendes, J. C., & Silveira, M. R. (2020). Prevalência e fatores associados ao tabagismo em pessoas vivendo com HIV em tratamento. *Revista de Saúde Pública*, 54(1), 01-13. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001828>

Telli, E. M. R. P.; Frigeri, M.; & Mello, S. R. (2016). Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Santa Catarina, 48(3), 245-52.

Tesfa, E., Siefu, D., Belayneh, Y., & Mekonnen, Z. (2019). Liver enzyme elevation in patients taking HAART compared with treatment naïve controls at Debre Berhan Referral Hospital: a comparative cross-sectional study, Northeast Ethiopia. *BMC Research Notes*, 12(1), 714. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4748-4>

Wannamethee, S. G., & Shaper, A. G. (2010). Cigarette smoking and serum liver enzymes: the role of alcohol and inflammation. *Annals of clinical biochemistry*, 47(4), 321–326. <https://doi.org/10.1258/acb.2010.009303>

Woldu, M. A., Getaneh, H. D., Lenjisa, J. L., Tegegn, G. T., Umata, G. T., & Ayano, H. D. (2014). The Risk of Hepatotoxicity Associated with HAART/Anti-Tb Co-Treatment: A Case Control Study in a Central Ethiopian Referral Hospital. *Family Medicine and Medical Science Research*, 3(3), 1-6. <http://dx.doi.org/10.4172/2327-4972.1000129>

Wood, S., Byrne, M., Deiss, R., Okulicz, J., O'Bryan, T., Schofield, C., & Ganesan, A. (2017). The incidence and risk factors associated with chronic liver enzyme elevation (cLEE) in HIV-monoinfected persons. *In Open Forum Infectious Diseases*, 4(1), 220-221. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.450>

Wood, S., Won, S. H., Hsieh, H. C., Lalani, T., Kronmann, K., Maves, R. C., Utz, G., Schofield, C., Colombo, R. E., Okulicz, J. F., Blaylock, J., Agan, B. K., & Ganesan, A. (2021). Risk Factors Associated With Chronic Liver Enzyme Elevation in Persons With HIV Without Hepatitis B or C Coinfection in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(3), ofab076. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab076>

Wu, P. Y., Cheng, C. Y., Liu, C. E., Lee, Y. C., Yang, C. J., Tsai, M. S., Cheng, S. H., Lin, S. P., Lin, D. Y., Wang, N. C., Lee, Y. C., Sun, H. Y., Tang, H. J., & Hung, C. C. (2017). Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naïve HIV-positive patients receiving non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan. *PloS One*, 12(2), e0171596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171596>

2.13 Considerações finais

A constrição federal garante que “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”. A lei 9.313 de 1996 trata a respeito da distribuição gratuita de medicamentos para os portadores do HIV e doentes de aids. O Brasil sempre se destacou em relação a dispensação de medicamentos antirretrovirais e na assistência especializada para as PVHIV.

A exemplo desse protagonismo e pro atividade a favor da saúde pública, no ano de 2016, o Brasil juntamente com a República de Botswana (África) foram os dois primeiros programas nacionais a incorporar o uso em larga escala do dolutegravir no esquema de primeira linha para controle da infecção pelo HIV, sendo destaque na 9ª conferência organizada pela *International Aids Society* (IAS) sobre Ciência do HIV em 2017 na cidade de Paris.

Os dados trazidos por esta tese de doutorado podem contribuir para melhoria contínua da prescrição e uso dos medicamentos antirretrovirais, pois conhecer a respeito do perfil de segurança dos mesmos mitiga o desenvolvimento de reações adversas, bem como dano nos órgãos e tecidos. Monitorar frequentemente os parâmetros laboratoriais é muito importante para verificar possíveis danos causados pelos medicamentos que compõem a TARV, além de acompanhar a melhora clínica ocasionada por estes.

Como pontos de melhoria para permitir a realização de estudos futuros sugerimos a informatização dos prontuários em todos os serviços especializados como: centros de testagem e aconselhamento (CTA), centro de referência e treinamento (CTR), hospitais e demais locais especializados, que ainda usam prontuários físicos. Outra lacuna foi a não realização de exames em todas as consultas, levando a redução no número de exames realizados nas datas mais distantes ao diagnóstico e início da TARV.

Conhecer o perfil de segurança dos medicamentos em estudo de vida real contribui para tomada de decisão por parte dos gestores, médicos e toda equipe multidisciplinar envolvida no acolhimento, diagnóstico, dispensação e acompanhamento das pessoas

que vivem com HIV. Para estudos futuros sugerimos acompanhar uma população maior e monitorar os achados laboratoriais por mais tempo.

3 CONCLUSÃO

Nosso estudo acompanhado indivíduos iniciando TARV para controle da infecção pelo HIV, usando esquema de primeira linha composto por TDF, 3TC, DTG ou TDF, 3TC, EFV trouxe importantes contribuições ao mostrar que comparando os dois grupos terapêuticos em estudo de vida real, o grupo usando DTG apresentou elevação na concentração de creatinina.

No estudo 1 mostrou que o grupo em uso de TARV com EFV apresentou elevação nas dosagens laboratoriais de glicose e ureia durante o período estudado. Além disso, o grupo usando EFV apresentou maior chance em obter-se um resultado alterado para o exame de glicemia de jejum.

O estudo 2 analisou os exames laboratoriais de bilirrubina total, indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase e fosfatase alcalina e mostrou que o uso da TARV reduz os valores médios dos exames em função do tempo. Analisando a variância dos resultados dos exames da função hepática, não houve diferença com significância estatística, quando comparados os esquemas terapêuticos contendo DTG ou EFV. Esses achados permitem concluir que os dois esquemas de primeira linha de TARV são seguros, melhorando o quadro clínico da infecção pelo HIV e preservando a função hepática.

Estes resultados são muito relevantes para a equipe multidisciplinar de saúde, para as milhares de pessoas que fazem uso de TARV; bem como, para aqueles que ainda vão iniciar a TARV. Visto que, ao mostrar que os dois esquemas de primeira linha usados no Brasil sugerem boa tolerabilidade e segurança na prática clínica, especialmente comparado o esquema com DTG ao esquema contendo EFV, que demonstrou relação com alteração da glicemia de jejum.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEBE, S. M. *et al.* Diabetes mellitus among HIV infected individuals in follow-up care at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. **BMJ Open**, United Kingdom, v. 6, n. 1, p. 01-6, nov. 2016.

ABENSUR, H. (Ed.). **E-book: Biomarcadores na Nefrologia**. 1. ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. ABEP. **Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016**. São Paulo. 2016. Disponível em: <<http://www.abep.org/criterio-brasil>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

BASTOS, M. M. *et al.* Efavirenz a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of first-generation: Approaches based on its medicinal chemistry. **Eur. J. Med. Chem.**, Paris, v. 108, n. 1, p. 455-465, jan. 2016.

BERGERSEN, B. M. *et al.* Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. **Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Oslo, v. 23, n. 8, p. 625-630, jul. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico 2019**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 72 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: HIV/Aids | 2020 - Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde - Número Especial | dez. 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. 68 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: HIV/Aids | 2021 - Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde - Número Especial | dez. 2021**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 72 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cuidado integral às pessoas que vivem com HIV pela Atenção Básica**: manual para a equipe multiprofissional. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. 56 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**: Direitos das PVHIV. Brasília, 2020a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/direitos-das-pvha>>. Acesso em: 15 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dolutegravir sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 542, de 22 de dezembro de 1986**. Brasília: Ministério da Saúde, 1986. 01 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019a. 68 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 120 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos: relatório de recomendações**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. 332 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 250 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. 218 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do grupo de trabalho de assistência farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 224 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV – 2008: Suplementos III: tratamento e prevenção**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020c. 123 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL)**. Brasília, 2020d. 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: 21 dez. 2020.

BRASIL. Senado Federal. **[Constituição (1988)] Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília: Senado Federal, 2016.

BRASIL. Senado Federal. **Lei Federal nº 9.313, de 13 de novembro de 1996**: Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de aids. Brasília: Senado Federal, 1996.

CAHN, P. *et al.* Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. **J. Int. AIDS Soc.**, United States, v. 20, n. 1, p. 21678, may 2017.

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, sep. 2019.

CASTEJON, M. J. *et al.* Avaliação do desempenho de testes para diagnóstico da infecção pelo HIV. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 1, p. e1842020, 2020.

CASTRO, A. D. C. *et al.* Overweight and abdominal obesity in adults living with HIV/AIDS. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 353-360, jul. 2016.

CASTRO, S. S. *et al.* Tendência temporal dos casos de HIV/aids no estado de Minas Gerais, 2007 a 2016. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. p. 01-12, mar. 2020.

CATTANEO, D. *et al.* Dolutegravir-Based Antiretroviral Regimens for HIV Liver Transplant Patients in Real-Life Settings. **Drugs in R&D**, New Zealand, v. 20, n. 1, p. 155-160, mar. 2020.

CECCATO, M. G. B. *et al.* Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 44, n. 11, p. 1177-1183, nov. 2011.

CHAUVIN, B. *et al.* Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. **Clin. Pharmacokinet.**, Witzerland, v. 52, n. 10, p. 815-31, may 2013.

CHEQUER, P. (Org.). **Epidemia de HIV nos países de língua oficial portuguesa**. 4. ed. Brasília: ONUSIDA, 2018.

CIHLAR, T.; RAY, A. S. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine. **Antiviral Research**, Canada, v. 85, n. 1, p. 39-58, jan. 2010.

COSTA, J. O. *et al.* Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 52, 87, nov. 2018.

COTTRELL, M. L.; HADZIC, T.; KASHUBA, A. D. M. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and druginteraction profile of the integrase inhibitor Dolutegravir. **Clin. Pharmacokinet**, North Carolina, v. 52, n. 1, p. 981-94, nov. 2013.

COUTINHO, M. F. C.; O'DWYER, G.; FROSSARD, V. Tratamento antirretroviral: adesão e a influência da depressão em usuários com HIV/Aids atendidos na atenção primária. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 116, p. 114-128, set. 2018.

CUI, J. QIC program and model selection in GEE analyses. **Stata J.**, United Kingdom, v. 7, n. 2, p. 209-220, dec. 2007.

CYSNE, A. C. *et al.* **Manual de Exames Laboratoriais da rede SUS-BH**. Belo Horizonte: Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, 2016.

DAI, L. *et al.* Adverse events in Chinese human immunodeficiency virus (HIV) patients receiving first line antiretroviral therapy. **BMC Infect. Dis.**, Beijing, v. 20, n. 1, p. 01-09, feb. 2020.

DAMINELLI, E. N.; TRITINGER, A.; SPADA, C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 1, p.10-15, mar. 2010.

DORWARD, J. *et al.* Dolutegravir for first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: uncertainties and opportunities for implementation and research. **Lancet HIV**, New York, v. 5, n. 7, p. 400-4, jul. 2018.

DUGUMA, F. *et al.* Diabetes Mellitus and associated factors among adult HIV patients on highly active anti-retroviral treatment. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, Michigan, v. 12, n. 1, p. 657-665, out. 2020.

DUSSE, L. M. S. *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? **Braz. J. Clin. Anal.**, Belo Horizonte, v. 1, n. 1, p. 01-17, jun. 2016.

ERLANDSON, K. M. *et al.* Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. **AIDS**, San Francisco, v. 28, n. 10, p. 1451-1461, jun. 2014.

ERON, J. J. *et al.* Safety and efficacy of Dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. **J. Infect. Dis.**, London, v. 207, n. 1, p. 740-748, mar. 2013.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 109, n. 1, p. 1-76, ago. 2017.

FARIAS, S. R. **Bioquímica Clínica: uma abordagem geral**. Campina Grande: EDUEP, 2007. 292 p.

FERREIRA, B. E.; OLIVEIRA, I. M.; PANIAGO, A. M. M. Qualidade de vida de portadores de HIV/AIDS e sua relação com linfócitos CD4⁺, carga viral e tempo de diagnóstico. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 75-84, mar. 2012.

FERREIRA, D. C.; SILVA, G. A. Caminhos do cuidado - itinerários de pessoas que convivem com HIV. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 11, p. 3087-98, nov. 2012.

FETTIPLACE, A. *et al.* Psychiatric Symptoms in Patients Receiving Dolutegravir. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, London, v. 74, n. 4, p. 423-431, apr. 2017.

FIGUEIREDO, M. B. *et al.* Perfil do marcador bioquímico de lesão miocárdica creatinoquinase-MB (CK-MB) em pacientes portadores do vírus HIV. **Rev. Para. Med.**, Botucatu, v. 25, n. 2. P. 01-08, abr./set. 2011.

FRANCO, B. B. (Org.). **Protocolo Clínico para acompanhamento e tratamento de pessoas com HIV/AIDS na Atenção Primária à Saúde**. Porto Alegre: Escola de Saúde Pública, 2016.

FRIEDL, D. B. Evolução da função renal de pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Acta Paul. Enferm.**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 531-534, set. 2009.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **I - Identificação do Medicamento**: Efavirenz. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/12/12/DMG-Efavirenz_Bula_Prof-Sa%C3%BAde-sem-cabe%C3%A7alho.pdf. Acesso em: 22 abr. 2022.

GALERA, B. B. *et al.* **Congresso Online de Infectologia Material de Apoio**: IST mais prevalentes no Brasil, prevenção combinada e abordagem na população LGBTQIA+. 1. ed. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso, 2020.

GARDNER, L. I. *et al.* Rates and risk factors for condition-specific hospitalizations in HIV-infected and uninfected women. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, Michigan, v. 34, n. 3, p. 320-330, nov. 2003.

GRUNDY, S. M. *et al.* Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. **J. Clin. Lipidol.**, Bethesda, v. 8, n. 1, p. 29-60, jan./fev. 2014.

GUIMARÃES, L. S. P.; HIRAKATA, V. N. Use of the Generalized estimating equation model in longitudinal data analysis. **Rev. HCPA**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 503-501, jan. 2012.

GUTIÉRREZ, F. *et al.* Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: implications for patient management. **AIDS Rev.**, Spain, v. 16, n. 1. p. 199-212, dec. 2014.

HALEKOH, U.; HØJSGAARD, S.; YAN, J. The R package geepack for generalized estimating equations. **J. Stat. Software**, Los Angeles, v. 15, n.2, p. 1-11, may 2006.

HALL, J. E. (Org.). **Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HIMMEL, D. M.; ARNOLD, E. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Join Forces with Integrase Inhibitors to Combat HIV. **Pharmaceuticals**, New York, v. 13, n. 122, p. 01-26, jun. 2020.

HUBBARD, A. E. *et al.* To GEE or not GEE: comparing population and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. **Epidemiology**, Illinois, v. 21, n. 4, p. 467-474, jul. 2010.

HUGHES, A.; BARBER, T.; NELSON, M. New treatment options for HIV salvage patients: an overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists. **J. Infection**, London, v. 57, n. 1, p. 1-10, jun. 2008.

JAGANATH, D. *et al.* HIV-associated anemia after 96 weeks on therapy: determinants across age ranges in Uganda and Zimbabwe. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, Los Angeles, v. 30, n. 6, p. 523-30, jun. 2014.

JAO, J.; WYATT, C. M. Antiretroviral Medications: Adverse Effects on the Kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, New York, v. 17, n. 1, p. 72-82, jan. 2010.

JI, C. Dissecting the Role of Disturbed ER-Golgi Trafficking in Antivirals and Alcohol Abuse-Induced Pathogenesis of Liver Disorders. **J. Drug Abuse**, Los Angeles, v. 3, n. 3, p. 01-19, mar. 2017.

JOSHI, K. *et al.* Changes in renal function with long-term exposure to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Asia. **Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.**, Australia, v. 27, n. 1, p. 1209-1216, aug. 2018.

KABORÉ, N. F. *et al.* chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting. **BMC Nephrol.**, San Francisco, v. 20, n. 155, p. 01-10, may 2019.

KARAMCHAND, S. *et al.* Risk factors for incident diabetes in a cohort taking first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. **Medicine**, New England, v. 95, n. 9, p. 01-9, mar. 2016.

KINTU, K. *et al.* Dolutegravir versus Efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DoIPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. **Lancet HIV**, New York, v. 7, n. 5, p. 332-39, may 2020.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 257-264, ago. 2007.

KOLAKOWSKA, A. *et al.* Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. **Curr. Treat. Options Infect. Dis.**, Switzerland, v. 11, n. 1, p. 372-387, nov. 2019.

KOUANFACK, C. *et al.* Dolutegravir-based or low-dose Efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. **N. Engl. J. Med.**, Massachusetts, v. 381, n. 1, p. 816-26, jul. 2019.

KOTEFF, J. *et al.* A phase 1 study to evaluate the effect of Dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Minnesota, v. 75, n. 4, p. 990-996, aug. 2013.

KRAMER, A. S. *et al.* Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 93, n. 5, p. 561-568, nov. 2009.

LAGATHU, C. *et al.* Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. **Expert Opin. Drug. Saf.**, England, v. 18, n. 9, p. p. 829-40, 2019.

LAST, J. **Dictionary of Epidemiology**. 5. ed. New York: Oxford University Press, 2008.

LAZZAROTTO, A. R.; DERESZ, L. F.; SPRINZ, E. HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. **Rev. Bras. Med. Esporte**, Niterói, v. 16, n. 2, p. 149-154, apr. 2010.

LEE, M. *et al.* Overdose of Dolutegravir in combination with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in suicide attempt in a 21-year old patient. **AIDS Res. Therapy**, Germany, v. 12, n. 18, p. 01-3, dec. 2015.

LENNOX, J. L. *et al.* Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, Philadelphia, v. 55, n. 1, p. 39-48, sep. 2010.

LEPIST, E. I. *et al.* Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. **Kidney International**, California, v. 86, n. 2, p. 350-7, mar. 2014.

LIANG, K. Y.; ZEGER S. Longitudinal data analysis using Generalized Linear Models. **Biometrika**, New York, v. 73, n. 1, p. 13-22, jul. 1986.

LIMA, J. E. T. **O alarme renal da Creatinina**. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.sbn.org.br/noticias/single/news/o-alarme-renal-da-creatinina/>>. Acesso em: 03 jan. 2021.

LINDEMAN, T. A.; DUGGAN, J. M.; SAHLOFF, E. G. Evaluation of serum creatinine changes with integrase inhibitor use in human immunodeficiency virus-1 infected adults. **Open Forum Infect. Dis.**, Saint. Louis, v. 3, n. 2, p. 01-11, mar. 2016.

MACROFT, A. *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. **AIDS**, Switzerland, v. 24, n. 11, p. 1667-78, mar. 2010.

MAGGI, P. *et al.* Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients. **AIDS Reviews**, Rome, v. 16, n. 1, p. 144-51, dec. 2014.

MAGGI, P. *et al.* The problem of renal function monitoring in patients treated with the novel antiretroviral drugs. **HIV Clin. Trials**, Roma, v. 15, n. 3, p. 87-91, may/jun. 2014a.

MARTINS, T. A. *et al.* Cenário epidemiológico da infecção pelo HIV e AIDS no mundo. **Rev. Fisioter. S. Fun.**, Ceará. V. 3, n. 1, p. 4-7, jun. 2014.

MBUAGBAW, L. *et al.* Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Bethesda, v. 12, n. 1, p. 72-91, dec. 2016.

MCLAUGHLIN, M. M.; GUERRERO, A. J.; MERKER, A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. **Drugs in Context**, Chicago, v. 7, n. 1, p. 01-15, mar. 2018.

MCLAUGHLIN, M.; WALSH, S.; GALVIN, S. Dolutegravir-induced hyperglycaemia in a patient living with HIV. **J Antimicrob Chemother.**, Illinois, v. 73, n. 1, p. 258-260, jan. 2018.

MEIRELES, M. V. *et al.* Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: results from a large real-world cohort after the implementation of Dolutegravir. **AIDS**, San Francisco, v. 33, n. 1, p. 1663-1668, apr. 2019.

MILBURN, J.; JONES, R.; LEVY, J. B. Renal effects of novel antiretroviral drugs. **Nephrol. Dial. Transplant.**, London, v. 32, n. 1, p. 434-439, apr. 2017.

MOLINARO, E. M. (Org.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**: volume 1. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2009.

MONTEIRO, S. S. *et al.* Desafios do tratamento como prevenção do HIV no Brasil: uma análise a partir da literatura sobre testagem. **Ciênc. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 1793-1807, maio 2019.

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

NUNES JÚNIOR, S. S.; CIOSAK, S. I. Terapia antirretroviral para HIV/aids: o estado da arte. **Rev. Enf. UFPE On Line**, Recife, v. 12, n. 4, p. 1103-11, abr. 2018.

NYENDE, L. *et al.* Prevalence of renal dysfunction among HIV infected patients receiving Tenofovir at Mulago: a cross-sectional study. **BMC Nephrol**. Uganda, v. 22, n. 1, p. 01-06, jun. 2020.

ODONGO, P. *et al.* Impaired renal function and associated risk factors in newly diagnosed HIV-infected adults in Gulu Hospital, Northern Uganda. **BMC Nephrol.**, Uganda, v. 16, n. 43, p. 01-07, mar. 2015.

OLIVEIRA, O. C. A. D.; OLIVEIRA, R. A. D.; SOUZA, L. D. R. D. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 35-39, jan./fev. 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **2018 relatório técnico: 66 Controle de DST/HIV/AIDS e hepatites virais.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde Representação no Brasil/Ministério da Saúde, 2018.

ORLANDO, G. *et al.* Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. **HIV Medicine**, New England, v. 7, n. 1, p. 549-557, mar. 2006.

PEREIRA, G. F. M. *et al.* HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 01-03, set. 2019.

PHILLIPS, A. N. *et al.* Updated assessment of risks and benefits of Dolutegravir versus Efavirenz in new antiretroviral treatment initiators in sub-Saharan Africa: modelling to inform treatment guidelines. **Lancet HIV**, New York, v. 1, n.1, p. 1-8, fev. 2020.

PINHEIRO, P. M. *et al.* Inovações em diagnósticos e tratamentos para combater a epidemia do HIV. **Research, Society and Development**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 01-11, mar. 2022.

PINTO NETO, L. F. S. *et al.* Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, n. 1, p. 30-34, fev. 2011.

PINTO NETO, L. F. S. *et al.* Nephrotoxicity during tenofovir treatment: a three-year follow-up study in a Brazilian reference clinic. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v. 20, n. 1, p. 14-18, fev. 2016.

RAFFI, F. *et al.* Once-daily Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. **Lancet**, New York, v. 381, n. 1, p. 735-743, mar. 2013.

RAFFI, F. *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.**, New York, v. 13, n. 11, p. 927-35, sep. 2013a.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REDIG, A. J.; BERLINER, N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. **Hematology**, Boston, v. 2013, n. 1, p. 377-381, may 2013.

REESE, M. J. *et al.* In Vitro Investigations into the Roles of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Disposition and Drug Interactions of Dolutegravir, a HIV Integrase Inhibitor. **Drug Metab. Dispos.**, North Carolina, v. 41, n. 1, p. 353-361, feb. 2013.

RONIT, A. *et al.* Airflow limitation in people living with HIV and matched uninfected controls. **Thorax**, Copenhagen, v. 73, n. 5, p. 431-438, dec. 2018.

ROSSI, S. M. G. *et al.* Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. **Rev. Panam. Salud Publica**, Washington, v. 32, n. 2, p. 117-23, jun. 2012.

ROUTY, J. P. *et al.* Effect of metformin on the size of the HIV reservoir in non-diabetic ART-treated individuals: singlearm non-randomised Lilac pilot study protocol. **BMJ Open**, Maryland, v. 9, n. 1, p. 01-8, sep. 2019.

RUTHERFORD, G. W.; HORVATH, H. Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus Efavirenz plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial antiretroviral therapy for people with HIV: a systematic review. **PLoS One**, San Francisco, v. 11, n. 10, p. 01-13, oct. 2016.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. Subsecretaria de Vigilância à Saúde. **Boletim Epidemiológico Mineiro (BEM) 2019**: análise epidemiológica de HIV/Aids panorama do ano de 2018. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2019. 52 p.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. **HIV? Fazer o teste é a melhor escolha.** Belo Horizonte, 2020. Disponível em: <<https://www.saude.mg.gov.br/aids>>. Acesso em: 22 abr. 2022.

SESSO, R. C. *et al.* Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. **J. Bras. Nefrol.**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 261-266, mai. 2017.

SHUBBER, Z. *et al.* Adverse events associated with nevirapine and Efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. **AIDS**, London, v. 27, n. 9, p. 1403-12, jun. 2013.

SILVA, J. L. P.; COLOSIMO, E. A.; DEMARQUI, F. N. Modeling the Association Structure in Doubly Robust GEE for Longitudinal Ordinal Missing Data. **Cornell University**, New York, v. 1, n. 1, p. 01-14, jun. 2015.

SNEDECOR, S. J. *et al.* Comparative efficacy and safety of Dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 19, n. 1, p. 484-9, may 2019.

SOARES, F. M. G.; COSTA, I. M. C. Lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS: do advento aos conhecimentos atuais. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 843-864, out. 2011.

SONDERUP, M. W. *et al.* A clinicopathological cohort study of liver pathology in 301 patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. **Hepatology**, Boston, v. 61, n. 5 p. 1721-1729, feb. 2015.

SONDERUP, M. W. *et al.* Identification of a novel and severe pattern of Efavirenz drug-induced liver injury in South Africa. **AIDS**, Germany, v. 30, n. 9, p. 1483-5, jun. 2016.

SONG, I. H. *et al.* The Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, Maryland, v, 72, n. 4, p. 400-7, aug. 2016.

SOUZA, H. C. *et al.* Contagem de linfócitos TCD4 + e carga viral em pacientes HIV+ de um laboratório de referência. **Rev. Bras. Militar Ciências**, Goiás, v. 6, n. 15, p. 73-8, ago. 2020.

STELLBRINK, H. J. *et al.* Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. **AIDS**, Germany, v. 27, n. 11, p. 1771-1778, oct. 2013.

TAHA H, DAS A, DAS S. Clinical effectiveness of Dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. **Infection and Drug Resistance**, Coventry, v. 8, n. 1, p. 339-352, oct. 2015.

TAN, M. *et al.* Dual therapy with renally adjusted lamivudine and dolutegravir: a switch strategy to manage comorbidity and toxicity in older, suppressed patients? **HIV Medicine**, New Jersey, v. 20, n. 1, p. 634-637, jul. 2019.

TITAN, S. (Org.). **Princípios Básicos de Nefrologia**. 1. ed. São Paulo: Artimed, 2013.

TSUDA, L. C. *et al.* Alterações corporais: terapia antirretroviral e síndrome da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 5, p. 01-07, set./out. 2012.

TEIXEIRA, T. R. D. A. *et al.* Social geography of AIDS in Brazil: identifying patterns of regional inequalities. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 259-271, feb. 2014.

TESTA, E. C. *et al.* Análise das reações adversas ao Efavirenz em pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 81-85, mar. 2009.

TROLL, J. G. Approach to dyslipidemia, lipodystrophy, and cardiovascular risk in patients with HIV infection. **Curr. Atheroscler. Rep.**, California, v. 13, n. 1, p. 51-56, dec. 2010.

UNAIDS. **Estatísticas**: estatísticas globais sobre HIV 2019. Brasília, 2022. Disponível em: <https://unhcr.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 05 maio 2022.

VAN, L. J. *et al.* Once daily Dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1,

a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. **Lancet Infect. Dis.**, New York, v. 12, n. 2, p. 111- 118, feb. 2012.

VIEIRA, T. S. *et al.* O papel do Dolutegravir na terapia antirretroviral. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 44, n. 3, p. 379-385, jul./set. 2018.

VIRANI, S. S. *et al.* Relation of cholesterol and lipoprotein parameters with carotid artery plaque characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) carotid MRI study. **Atherosclerosis**, Houston, v. 219, n. 2, p. 596-602, dec. 2011.

ZAMIN JUNIOR I. *et al.* A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da esteatohepatite não-alcóolica. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 22-26, mar. 2002.

ZHANG, J. *et al.* Population pharmacokinetics of Dolutegravir in HIVinfected treatment-naïve patients. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, North Carolina, v. 80, n. 3, p. 502-514, mar. 2015.

ZHAO, Y. *et al.* Renal function in chinese HIV-Positive individuals following initiation of antiretroviral therapy. **Plos One**, Beijing, v. 10, n. 8, p. e0135462, aug. 2015.

WALMSLEY, S. L. *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. **N. Engl. J. Med.**, United Kingdom, v. 369, n. 19, p. 1807-1818, nov. 2013.

WANG, B. *et al.* Dolutegravir-induced liver injury leading to sub-acute liver failure requiring transplantation: a case report and review of literature. **Inter. J. STD AIDS**, v. 29, n. 4, p. 414-7, aug. 2017.

APÊNDICE

Apêndice A - Entrevista Basal



PROJETO ECOART: EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/TUBERCULOSE, HIV/LEISHMANIOSE OU HIV/HANSENÍASE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, BELO HORIZONTE

FORMULÁRIO A – ENTREVISTA BASAL

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

Maria das Graças Braga Ceccato (Coordenadora)
Celline Cardoso Almeida Brasil
Dirce Inês da Silva
Francisco de Assis Acúrcio
Juliana de Oliveira Costa
Mark Drew Crosland Guimarães
Marina Guimarães Lima
Micheline Rosa Silveira
Palmira de Fátima Bonolo
Silvana de Spíndola de Miranda
Wânia da Silva Carvalho

Avaliação da Qualidade de Vida (escala WHOQOLHIV-bref)	
<p>Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor responda todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as DUAS ÚLTIMAS SEMANAS.</p>	
<p>W.1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito ruim 2. <input type="checkbox"/> Ruim 3. <input type="checkbox"/> Nem ruim nem boa</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Boa 5. <input type="checkbox"/> Muito boa 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.2. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito 2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito Nem insatisfeito 4. <input type="checkbox"/> Satisfeito</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Muito Satisfeito 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.3. Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que precisa?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Muito pouco 3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Bastante 5. <input type="checkbox"/> Extremamente 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.4. O quanto você fica incomodado por ter (ou ter tido) algum problema físico desagradável relacionado à sua infecção por HIV?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Muito pouco 3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Bastante 5. <input type="checkbox"/> Extremamente 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.5. O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar a sua vida diária?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Muito pouco 3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Bastante 5. <input type="checkbox"/> Extremamente 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.6. O quanto você aproveita a vida?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Muito pouco 3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Bastante 5. <input type="checkbox"/> Extremamente 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.7. Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Muito pouco 3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Bastante 5. <input type="checkbox"/> Extremamente 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.8. Você se incomoda com o fato das pessoas lhe responsabilizarem pela sua condição de HIV?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Muito pouco 3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Bastante 5. <input type="checkbox"/> Extremamente 8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>W.9. O quanto você tem medo do futuro?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Muito pouco 3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos</p>	┌

4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.10. O quanto você se preocupa com a morte?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.11. O quanto você consegue se concentrar?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.12. Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.13. Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.14. Você tem energia suficiente para seu dia a dia?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.15. Você é capaz de aceitar sua aparência física?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.16. Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.17. Em que medida você se sente aceito pelas pessoas que você conhece?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.18. Quão disponível para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.19. Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?			
1. <input type="checkbox"/> Nada	2. <input type="checkbox"/> Muito pouco	3. <input type="checkbox"/> Mais ou menos	
4. <input type="checkbox"/> Bastante	5. <input type="checkbox"/> Extremamente	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.20. Quão bem você é capaz de se locomover?			
1. <input type="checkbox"/> Muito ruim	2. <input type="checkbox"/> Ruim	3. <input type="checkbox"/> Nem ruim nem bom	
4. <input type="checkbox"/> Bom	5. <input type="checkbox"/> Muito bom	8. <input type="checkbox"/> NQR	┌
W.21. Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?			

1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.22. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia a dia?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.23. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.24. Quão satisfeito (a) você está consigo mesmo?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.25. Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.26. Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.27. Quão satisfeito(a) você está com apoio que você recebe de seus amigos?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.28. Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.29. Quão satisfeito(a) você está com seu acesso aos serviços saúde?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	

3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.30. Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?		
1. <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito	2. <input type="checkbox"/> Insatisfeito	
3. <input type="checkbox"/> Nem satisfeito nem insatisfeito	4. <input type="checkbox"/> Satisfeito	
5. <input type="checkbox"/> Muito satisfeito	8. <input type="checkbox"/> NQR	
W.31. Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?		
1. <input type="checkbox"/> Nunca	2. <input type="checkbox"/> Algumas vezes	3. <input type="checkbox"/> Frequentemente
4. <input type="checkbox"/> Muito frequente	5. <input type="checkbox"/> Sempre	8. <input type="checkbox"/> NQR

Avaliação da Qualidade de Vida (escala EQ-5D)	
<p>Eu vou fazer algumas perguntas para você sobre diferentes estados de saúde e doença. Não existem respostas certas ou erradas, eu apenas gostaria de saber o que você pensa. Pense sobre seu estado de saúde atual e me diga qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde atual.</p>	
<p>Q.1. Mobilidade</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho problemas em andar</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho alguns problemas em andar</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Estou limitado a ficar na cama</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>Q.2. Cuidados pessoais</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho problemas com meus cuidados pessoais</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>Q.3. Atividades habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>Q.4. Dor/Mal-estar</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não tenho dores ou mal-estar</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Tenho dores ou mal-estar moderados</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Tenho dores ou mal-estar extremos</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌
<p>Q.5. Ansiedade/Depressão</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>8. <input type="checkbox"/> NQR</p>	┌

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado
de saúde hoje

O melhor estado de
saúde imaginável

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

O pior estado de
saúde imaginável

Escala de ansiedade e depressão (HAD)

Este questionário ajudará a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Procure a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na **ÚLTIMA SEMANA**. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas **uma resposta** para cada pergunta.

A.1 Eu me sinto tenso(a) ou contraído(a):		
A maior parte do tempo.....	3	┌
Boa parte do tempo.....	2	
De vez em quando.....	1	
Nunca.....	0	
D.1 Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:		
Sim, do mesmo jeito que antes.....	0	┌
Não tanto quanto antes.....	1	
Só um pouco.....	2	
Já não sinto mais prazer em nada.....	3	
A.2 Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:		
Sim, e de um jeito muito forte.....	3	┌
Sim, mas não tão forte.....	2	
Um pouco, mas isso não me preocupa	1	
Não sinto nada disso.....	0	
D.2 Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:		
Do mesmo jeito que antes.....	0	┌
Atualmente um pouco menos.....	1	
Atualmente bem menos.....	2	
Não consigo mais.....	3	
A.3 Estou com a cabeça cheia de preocupações:		

A maior parte do tempo.....	3	┌
Boa parte do tempo.....	2	
De vez em quando.....	1	
Raramente.....	0	
D.3 Eu me sinto alegre:		
Nunca.....	3	┌
Poucas vezes.....	2	
Muitas vezes.....	1	
A maior parte do tempo.....	0	
A.4 Consigo ficar sentado(a) à vontade e me sentir relaxado(a):		
Sim, quase sempre.....	0	┌
Muitas vezes.....	1	
Poucas vezes.....	2	
Nunca.....	3	
D.4 Eu estou lento (a) para pensar e fazer as coisas:		
Quase sempre.....	3	┌
Muitas vezes.....	2	
De vez em quando.....	1	
Nunca.....	0	
A.5 Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:		
Nunca.....	0	┌
De vez em quando.....	1	
Muitas vezes.....	2	
Quase sempre.....	3	
D.5 Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:		
Completamente.....	3	┌

Não estou mais me cuidando como eu deveria.....	2	
Talvez não tanto quanto antes.....	1	
Me cuido do mesmo jeito que antes.....	0	
A.6 Eu me sinto inquieto(a), como se eu não pudesse ficar parado(a) em lugar nenhum:		
Sim, demais.....	3	┌
Bastante.....	2	
Um pouco.....	1	
Não me sinto assim.....	0	
D.6 Fico esperando animado(a) as coisas boas que estão por vir:		
Do mesmo jeito que antes.....	0	
Um pouco menos que antes.....	1	┌
Bem menos que antes.....	2	
Quase nunca.....	3	
A.7 De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:		
A quase todo momento.....	3	
Várias vezes.....	2	┌
De vez em quando.....	1	
Não sinto isso.....	0	
D.7. Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:		
Quase sempre.....	0	┌
Várias vezes.....	1	
Poucas vezes.....	2	
Quase nunca.....	3	

<p>4. <input type="checkbox"/> Viúvo(a) 5. <input type="checkbox"/> “União” 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>1.5 Em relação a sua escolaridade, qual foi a sua última série concluída (nº de anos que você estudou)?</p> <p>Nenhuma..... 00 Fundamental I (antigo primário ou 1º grau)..... 01 02 03 04 05 Fundamental II (antigo ginásio ou 1º grau)..... 06 07 08 09 Médio (antigo colegial ou 2º grau)..... 10 11 12 Superior incompleto..... 13 Superior completo..... 14 Alfabetização de adultos..... 15 IGN..... 99</p> <p>1.6 Você tem filhos?</p> <p style="text-align: right;">1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, quantos? _____</p>	<p>┌</p> <p>└└</p> <p>┌</p> <p>└└</p>
<p>1.7 Atualmente, você mora com alguém?</p> <p style="text-align: right;">1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR (marido, esposa, filho, irmão, etc)</p> <hr/>	<p>┌</p>
<p>1.8 Nos últimos 6 meses, você teve qualquer renda própria?</p> <p>(SALÁRIO FIXO OU TEMPORÁRIO, PAGAMENTOS COMO AUTÔNOMO, PAGAMENTOS POR SERVIÇOS OU “BICOS”, AUXÍLIO DOENÇA, APOSENTADORIA, RENDIMENTOS DE APLICAÇÕES FINANCEIRAS)</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> IGN</p>	<p>┌</p>

1.9 Você está empregado(a) atualmente?

1. Sim 2. Não 9. IGN

SE SIM, qual a sua atividade? _____

1.10 Você tem algum plano de saúde?

1. Sim 2. Não 9. IGN

SE SIM, ESPECIFICAR (nome): _____

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do seu domicílio. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

1.11 Qual a quantidade de (LEIA CADA ITEM)	Não possui	1	2	3
Automóveis de passeio exclusivamente para uso particular				
Empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana				
Máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho				
Banheiros				
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel				
Geladeiras				
Freezers independentes ou parte da geladeira duplex				
Microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones				
Lavadora de louças				
Fornos de micro-ondas				
Motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional				
Máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca				

<p>1.12 A água utilizada no seu domicílio é proveniente de:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Rede geral de distribuição 2. <input type="checkbox"/> Poço ou nascente 3. <input type="checkbox"/> Outro meio</p> <p>1.13 Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Asfaltada/Pavimentada 2. <input type="checkbox"/> Terra/Cascalho</p> <p>1.14 Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Analfabeto / Fundamental I incompleto 2. <input type="checkbox"/> Fundamental I completo / Fundamental II incompleto 3. <input type="checkbox"/> Fundamental completo/Médio incompleto 4. <input type="checkbox"/> Médio completo/Superior incompleto 5. <input type="checkbox"/> Superior completo</p>	<p style="text-align: center;">┌</p>
<p>PARTE 2- CARACTERÍSTICAS COMPORTAMENTAIS</p>	
<p>2.0 Você possui alguma crença religiosa?</p> <p style="text-align: right;">1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____</p> <p>2.1 Atualmente, você fuma cigarro?</p> <p style="text-align: right;">1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, Nº DE CIGARROS POR DIA: _____</p> <p style="text-align: center;">NA=88 IGN=99</p> <p>IDADE QUE INICIOU: _____(anos)</p> <p style="text-align: center;">NA=88 IGN=99</p>	<p style="text-align: center;">┌</p> <hr style="width: 100%;"/> <p style="text-align: center;">┌</p> <p style="text-align: center;">┌</p>

<p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px;">SE SIM, PASSAR PARA A PERGUNTA 2.3</p> <p>2.2 Você já fumou alguma vez no passado?</p> <p style="text-align: center;">1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM,</p> <p>IDADE QUE INICIOU: _____ (anos)</p> <p style="text-align: center;">NA=88 IGN=99</p> <p>IDADE QUE PAROU: _____ (anos)</p> <p style="text-align: center;">NA=88 IGN=99</p>	<p>☐☐</p> <p>☐</p> <p>☐☐</p> <p>☐☐</p>
<p>2.3 Em toda a sua vida, alguma vez você usou:</p> <p>A. Maconha</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>B. Cocaína</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>C. Crack</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>D. Outra Droga (COMO ECSTASY, COLA)</p> <p>ESPECIFICAR: _____</p> <p>E. Bebida alcoólica:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NQI 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>2.4 Com que frequência você costuma consumir bebida alcoólica?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nunca</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Uma vez por mês ou menos</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 2- 4 vezes por mês</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 2 -3 vezes por semana</p> <p>5. <input type="checkbox"/> 4 vezes por semana</p> <p>6. <input type="checkbox"/> 5 ou mais vezes por semana</p> <p>9. <input type="checkbox"/> IGN</p>	<p>Em toda a</p> <p>☐</p> <p>☐</p> <p>☐</p> <p>☐</p> <p>☐</p> <p>☐</p>
<p style="border: 1px solid black; padding: 5px;">SE NÃO BEBER NUNCA, OU IGN, PASSAR PARA</p>	

<p>2.5. Quantas doses de álcool você consome num dia normal? (Uma dose de álcool significa: 1 lata de cerveja; 1 dose de conhaque ou uísque; 1 taça de vinho; 1 dose de aperitivo; 1 copinho de pinga, cachaça ou caipirinha)</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 0 ou 1 dose 2. <input type="checkbox"/> 2 ou 3 doses 3. <input type="checkbox"/> 4 ou 5 doses 4. <input type="checkbox"/> 6 ou 7 doses 5. <input type="checkbox"/> 8 doses ou mais 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>2.6. A. SE MULHER: Com que frequência você bebe quatro ou mais doses de álcool em uma mesma ocasião? B. SE HOMEM: Com que frequência você bebe cinco ou mais doses de álcool em uma mesma ocasião?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Nunca 2. <input type="checkbox"/> Menos de uma vez por mês 3. <input type="checkbox"/> Mensalmente 4. <input type="checkbox"/> Semanalmente 5. <input type="checkbox"/> Todos os dias, ou quase todos os dias 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p>	<p style="text-align: center;">┌</p> <p style="text-align: center;">┌</p>
<p>2.7 Você diria que o uso de preservativo (tanto masculino como feminino) nas relações sexuais do último mês ocorreu:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Em todas as vezes 2. <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes 3. <input type="checkbox"/> Menos da metade das vezes 4. <input type="checkbox"/> Em nenhuma vez 5. <input type="checkbox"/> NQI 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>2.8 Em sua última relação sexual, você usou preservativos?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> NQI 8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN</p>	<p style="text-align: center;">┌</p> <p style="text-align: center;">┌</p>
PARTE 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
<p>3.0 Há quanto tempo você sabe que tem exame positivo para o vírus HIV? _____ anos e _____ meses ANOTAR O TEMPO TOTAL EM MESES</p> <p>3.1 Há quanto tempo você toma remédios para o vírus HIV? _____ meses ANOTAR O TEMPO TOTAL EM MESES</p> <p>3.2 Você tem alguma outra doença diagnosticada por um médico, como pressão alta, diabetes, colesterol alto, etc.?</p>	<p style="text-align: center;">┌┌┌┌</p> <p style="text-align: center;">┌┌┌┌</p> <hr style="width: 100%;"/>

<p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	
<p>PD.2 O principal problema de viver com HIV é o preconceito</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.3 Tenho medo de ser identificado como HIV positivo quando vou ao serviço de saúde buscar os remédios para o HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.4 Não gosto da obrigação de ter que tomar o remédio para o HIV para poder viver</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.5 Às vezes deixo de tomar os remédios para o HIV por medo de ter algum efeito desagradável</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.6 Mesmo vivendo com HIV, levo uma vida normal</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco 5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.7 É difícil seguir os horários de tomar os remédios para o HIV quando estou em casa</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p>	┌

<p>PD.14 Acredito que os remédios para o HIV me fazem bem</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	
<p>PD.15 Dou valor ao fato dos remédios para o HIV serem de graça</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.16 Gosto quando tenho oportunidade de conversar mais com o médico durante as consultas</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.17 É cansativo tomar os remédios para o HIV todos os dias</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.18 Tenho dificuldade de engolir o remédio para o HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.19 Associo o horário do remédio para o HIV a alguma atividade da minha rotina para me lembrar de tomar na hora certa</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.20 Falta recurso financeiro para manter uma boa alimentação</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌

<p>PD.21 Sinto-me bem recebido pelas pessoas que trabalham no serviço de saúde</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.22 Conversar com outras pessoas sobre o HIV me ajuda a seguir com o tratamento</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.23 Quando me sinto deprimido não tenho vontade de tomar os remédios para o HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.24 Gosto de trocar experiências com outras pessoas que vivem com HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.25 É difícil falar para as pessoas que tenho HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.26 Sinto que há preconceito pelas pessoas que atendem no serviço de saúde</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌

<p>PD.27 O médico me incentiva a tomar os remédios para o HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.28 Os remédios para o HIV me trazem uma sensação ruim, pois são uma lembrança da doença</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.29 Fico preocupado com o futuro, se os remédios para o HIV vão parar de funcionar</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.30 É difícil acostumar com os efeitos desagradáveis dos remédios para o HIV</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.31 Tomo os remédios para o HIV porque quero viver</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.32 Tenho dificuldade em conseguir emprego porque sou HIV positivo</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.33 No serviço de saúde não há oferta de grupos de apoio</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌

<p>PD.34 Falta recurso financeiro para o deslocamento até o serviço de saúde</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.35 É difícil marcar consultas/exames no serviço de saúde</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.36 É um incômodo ter que buscar os remédios para o HIV na farmácia do serviço de saúde</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.37 Aceito bem com o diagnóstico de HIV positivo</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.38 Uso os remédios para o HIV corretamente para não piorar</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
<p>PD.39 Confio que os remédios mantêm a quantidade de vírus HIV no meu sangue baixa</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Discordo muito 2. <input type="checkbox"/></p> <p>Discordo um pouco</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo 4. <input type="checkbox"/> Concordo um pouco</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Concordo muito 8. <input type="checkbox"/> NA</p>	┌
	┌

B. Horários de cada medicamento.....	1	2	3	9	
C. Quantidades de cada medicamento.....	1	2	3	9	┌
D. Alimento junto com medicamentos.....	1	2	3	9	┌
E. O que fazer se esquecer de tomar.....	1	2	3	9	┌
F. Uso de álcool junto com medicamentos.....	1	2	3	9	
G. Efeitos colaterais/reações.....	1	2	3	9	
H. O que acontece se parar de tomar.....	1	2	3	9	┌
I. Quando retornar para buscar medicamentos	1	2	3	9	
4.5 Em relação a essa(s) orientações que recebeu, como você entendeu o que foi dito:					
1. <input type="checkbox"/> Nada 2. <input type="checkbox"/> Pouco 3. <input type="checkbox"/> Médio 4. <input type="checkbox"/> Muito 5. <input type="checkbox"/> Tudo					—
8. <input type="checkbox"/> NA 9. <input type="checkbox"/> IGN					—
4.6 Você considera que necessita de mais informações sobre os medicamentos para realizar seu tratamento?					
1. <input type="checkbox"/> Sim. Se SIM, quais informações? _____					
2. <input type="checkbox"/> Não					
Entrevistador(a):					
.....					
4.7 O paciente apresentou receita médica?					
<input type="checkbox"/> Sim. E estava legível..... 1					┌
<input type="checkbox"/> Sim. Mas estava ilegível..... 2					
<input type="checkbox"/> Não apresentou a receita..... 3					
4.8 Você sabe como deve ser sua alimentação a cada tomada destes medicamentos?					
1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN					
SE SIM, ESPECIFICAR:					
_____ [] NA [] IGN					
4.9 Você foi orientado(a) sobre algum outro cuidado ou precaução com estes medicamentos?					
1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN					┌

<p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.10 Você foi orientado(a) sobre algum efeito colateral ou indesejável que possa ter com estes medicamentos?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>																				
<p>4.11 MEDICAMENTO 1</p> <p>Nome: _____</p> <p>(Anotar o nome do PRIMEIRO medicamento apontado)</p> <p>4.12 Você sabe o nome desse medicamento?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.13 Você sabe me dizer quantas vezes no dia você deve tomar este medicamento?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.14 Você sabe a quantidade deste medicamento que irá tomar de cada vez?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN</p> <p>SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.15 As informações dadas pelo paciente conferem com a receita médica?</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sim</th> <th>Não</th> <th>NA</th> <th>IGN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. Nome do medicamento.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>C. Quantidade de cada medicamento.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>		Sim	Não	NA	IGN	A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9	B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9	C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
	Sim	Não	NA	IGN																	
A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9																	
B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9																	
C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9																	
<p>4.16 MEDICAMENTO 2</p>	<p>_____</p>																				

<p>Nome: _____ (Anotar o nome do SEGUNDO medicamento apontado)</p> <p>4.17 Você sabe o nome desse medicamento? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.18 Você sabe me dizer quantas vezes no dia você deve tomar este medicamento? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.19 Você sabe a quantidade deste medicamento que irá tomar de cada vez? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.20 As informações dadas pelo paciente conferem com a receita médica?</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sim</th> <th>Não</th> <th>NA</th> <th>IGN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. Nome do medicamento.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>C. Quantidade de cada medicamento.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>		Sim	Não	NA	IGN	A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9	B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9	C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
	Sim	Não	NA	IGN																	
A. Nome do medicamento.....	1	2	8	9																	
B. Número de vezes que deve ingerir o medicamento.....	1	2	8	9																	
C. Quantidade de cada medicamento.....	1	2	8	9																	
<p>4.21 MEDICAMENTO 3</p> <p>Nome: _____ (Anotar o nome do TERCEIRO medicamento apontado)</p> <p>4.22 Você sabe o nome desse medicamento? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 9. <input type="checkbox"/> IGN SE SIM, ESPECIFICAR: _____ [] NA [] IGN</p> <p>4.23 Você sabe me dizer quantas vezes no dia você deve tomar este medicamento?</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>																				

<p>4.33 Anotar</p> <p>quem respondeu esta parte da entrevista</p> <p>1. <input type="checkbox"/> O(a) próprio paciente 2. <input type="checkbox"/> O(a) responsável 3. <input type="checkbox"/> Ambos</p>	<p>UUUUUUU</p> <p>UU</p> <hr/> <hr/> <p>U</p>
Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de 8 Itens (MMAS-8)	
<p>M.1. Você às vezes esquece de tomar os seus remédios para o HIV?</p>	<p>UU</p>
<p>00. <input type="checkbox"/> SIM 01. <input type="checkbox"/> NÃO</p>	
<p>M.2. Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para o HIV?</p>	<p>UU</p>
<p>00. <input type="checkbox"/> SIM 01. <input type="checkbox"/> NÃO</p>	
<p>M.3. Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os tomava?</p>	<p>UU</p>
<p>00. <input type="checkbox"/> SIM 01. <input type="checkbox"/> NÃO</p>	
<p>M.4. Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos?</p>	<p>UU</p>
<p>00. <input type="checkbox"/> SIM 01. <input type="checkbox"/> NÃO</p>	
<p>M.5. Você tomou seus antirretrovirais ontem?</p>	<p>UU</p>
<p>01. <input type="checkbox"/> SIM 00. <input type="checkbox"/> NÃO</p>	
<p>M.6. Quando sente que a doença está controlada, você às vezes para de tomar seus medicamentos?</p>	<p>UU</p>
<p>00. <input type="checkbox"/> SIM 01. <input type="checkbox"/> NÃO</p>	
<p>M.7. Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento para o HIV?</p>	<p>UU</p>
<p>00. <input type="checkbox"/> SIM 01. <input type="checkbox"/> NÃO</p>	

Cansaço..... 00002		
Diarreia..... 00004		
Tonteira..... 00008		Soma:
Náusea..... 00016		UUUUU
Vômito..... 00032		
Dor de cabeça..... 00064		
Febre..... 00128		
Úlceras na boca..... 00256		_____
Azia/dor no estômago..... 00512		
Anemia 01024		—
Insônia..... 02048		
Pesadelo..... 04096		
Alucinação..... 08192	SE	OUTRO(S),
Alteração no paladar (gosto)16384	ESPECIFICAR	
Manchas na pele..... 32768	_____	
Outro(s)..... 65536	_____	

**PARTE 6 – PERCEPÇÃO DO PACIENTE SOBRE O ATENDIMENTO OFERECIDO
PELO SERVIÇO DE SAÚDE**

6.0 Você foi atendido por quais dos seguintes profissionais?

	Sim	Não	Não sabe/ Não lembra	NA	IGN	
Médico.....	1	2	3	8	9	U
Enfermeiro (a).....	1	2	3	8	9	U
Farmacêutico.....	1	2	3	8	9	U
Psicólogo.....	1	2	3	8	9	U
Assistente Social.....	1	2	3	8	9	U
Terapeuta ocupacional.....	1	2	3	8	9	U
Nutricionista.....	1	2	3	8	9	U
Profissional de Educação Física.....	1	2	3	8	9	U

6.1 Nos últimos 6 meses você faltou à alguma consulta médica agendada ou a outro tipo e atendimento neste serviço?

1. Sim. A consulta médica.
 2. Sim. A outro tipo de atendimento. Especificar: _____
 3. Não
 4. Não sabe/ Não se lembra
 8. NA (Não teve consulta agendada)

6.2 SE SIM, qual foi o motivo que te fez faltar a este agendamento? (Anotar exatamente o que for dito pelo paciente e depois marcar uma ou mais respostas abaixo, lendo em seguida, a resposta assinalada para obter a confirmação do paciente).

RESP: _____

Não quis vir.....	02
Esqueceu.....	04
Estava se sentindo bem.....	08
Estava se sentindo mal.....	16
Não teve dinheiro para o transporte.....	32
Tinha outro compromisso.....	64
Não podia vir só.....	128
Foi na data/hora errada.....	256
Os exames não ficaram prontos.....	512
Não teve tempo.....	1024
Outros.....	2048
NA.....	8888
IGN.....	9999

6.3 Como você avalia o atendimento recebido neste ambulatório?

1. Muito ruim 2. Ruim 3. Regular
 4. Bom 5. Muito bom 9. IGN

6.4 Você recomendaria este serviço de saúde para outra pessoa?

1. Sim 2. Não 9. IGN

ENCERRE A ENTREVISTA BASAL OU

APLICAR O FORMULÁRIO B

Observações: _____

Apêndice B - TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PROJETO ECOART: EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/TUBERCULOSE E/OU HIV/ LEISHMANIOSE VISCERAL E/OU HIV/HANSENÍASE, BELO HORIZONTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO de 18 anos)

(Para Pessoas maiores

Você está sendo convidado a participar de um estudo com o título: “Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em um centro de referência, Belo Horizonte”. Os avanços na área de saúde ocorrem por meio de estudos como este, por isso sua participação é muito importante. O objetivo desse estudo, a ser realizado no 1. Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto parasitárias - CTR/DIP - Orestes Diniz; 2. Centro de Aconselhamento; e 3. Testagem Sagrada Família em Belo Horizonte, é avaliar a efetividade da terapia antirretroviral nas coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/leishmaniose visceral. Caso você participe da pesquisa, será necessário responder ao questionário da entrevista. Na entrevista perguntaremos sobre o uso de seus remédios para o vírus HIV, características do seu tratamento, hábitos de vida, condições sociais e econômicas, uso de remédios controlados, uso de álcool e outras drogas, tempo de infecção pelo HIV e tempo de tratamento. O principal desconforto é a necessidade de responder algumas perguntas do questionário. Você poderá ler todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento ou fornecimento dos remédios aos quais você tem direito, aqui ou em qualquer outro serviço de saúde. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número. Os principais benefícios esperados são o conhecimento da prevalência das coinfeções, a identificação dos fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral, além da proposta intervenções para aumentar adesão e reduzir o abandono.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu concordo que os pesquisadores tenham acesso ao meu prontuário a fim de coletarem informações sobre os medicamentos que o médico me prescreveu. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo. Declaro que obtive de forma voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido para participação neste estudo. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Número de identificação: _____ RG ou CPF: _____

Belo Horizonte, _____ (data)

Assinatura _____

Nome do entrevistador ou do responsável legal: _____

Se você tiver dúvidas sobre esta pesquisa ou sobre sua participação, sinta-se á vontade para perguntar agora ou em qualquer momento. Você também pode entrar em contato com o coordenador da pesquisa: **Maria das Graças Braga Ceccato (Fone: 31 3409-6843) professora do curso de Farmácia da UFMG (Coordenadora)**

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o COEP:

Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG – Fone: 31 3409-4592, Campus Pampulha, Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Comitê de Ética do Hospital Eduardo de Menezes – Fone: (31) 33285045– FAX: (31) 33285006, Avenida Dr. Cristiano Rezende, 2213 - Bonsucesso: CEP: 30622-020, Belo Horizonte - MG. E-mail: hem.nep@fhemig.mg.gov.br

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP-SMSA/BH) –Fone: 31 3277-5309, Rua Frederico Bracher Junior, 103 – 3º andar/sala. Bairro: Padre Eustáquio – CEP: 30.720-000- Email: coep@pbh.gov.br

ANEXOS

Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em um centro de referência, Belo Horizonte

Pesquisador: Maria das Graças Braga Ceccato

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31192914.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 769.085

Data da Relatoria: 29/08/2014

Apresentação do Projeto:

A infecção pelo HIV atinge 34 milhões de pessoas no mundo, sendo considerado um desafio à saúde pública pelos danos que causa à saúde, dentre eles, a ocorrência de infecções oportunistas (UNAIDS 2012). As coinfeções aumentam a morbidade e mortalidade das pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA), como por exemplo: tuberculose (TB), leishmaniose visceral (LV), hanseníase, hepatite C, sífilis entre outras. A TB é a maior causa de morte entre PVHA, sendo a taxa de óbito na coinfeção de 20%. As coinfeções HIV/hanseníase e HIV/LV têm sido pouco estudadas no Brasil e no mundo, apesar de serem consideradas problemas de saúde pública. Esse estudo será analítico do tipo coorte concorrente, a ser realizado no Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) em Belo Horizonte. O projeto avaliará a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral. Espera-se com este estudo, identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral, no intuito de propor intervenções para aumentar adesão, reduzir o abandono e promover acura das coinfeções.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em um Centro de Referência, Belo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 769.085

menores de 18 anos, parecer consubstanciado com aprovação da Assembleia do Departamento de Farmácia Social, carta de anuência da FHEMIG.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa. O projeto deverá passar ainda pela Gerência de Pesquisa da FHEMIG e pelo CEP do Hospital Eduardo de Menezes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em um centro de referência, Belo Horizonte" da Pesquisadora Profa. Dra. Maria das Graças Braga Ceccato.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 28 de Agosto de 2014

Assinado por:

Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 769.085

Horizonte.

Objetivos Secundários:

1 Descrever a prevalência das coinfeções em PVHA em tratamento; 2 Avaliar as características sócio demográficas, econômicas, comportamentais, clínicas, laboratoriais, psicossociais e qualidade de vida em relação às coinfeções; 3 Descrever as características relacionadas ao tratamento farmacológico, profissionais de saúde e ao serviço de saúde; 4 Avaliar o nível de compreensão em relação ao tratamento antirretroviral; 5 Descrever a frequência das reações adversas aos medicamentos no tratamento das coinfeções; 6 Validar um questionário de avaliação de dificuldades (escala ADARV) e facilidades (escala AFARV) relacionadas ao uso de antirretrovirais; 7 Avaliar a não adesão ao tratamento antirretroviral; 8 Mensurar a complexidade da farmacoterapia; 9 Avaliar os fatores independentemente associados com a efetividade do tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos às pessoas participantes estão relacionados aos possíveis desconforto ou constrangimento durante a entrevista. Os participantes do estudo terão seus dados garantidos sob sigilo na informação dos dados e privacidade pela equipe de pesquisadores.

Benefícios: •Conhecer a prevalência das principais coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/LV no Hospital Eduardo de Menezes que poderá impactar na gestão pública; •Conhecer a qualidade e estilo de vida das PVHIV coinfectadas; •Identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral nas coinfeções; •Propor intervenções para aumentar adesão a TARV; .Implantação de indicadores de qualidade da gestão clínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo possibilitará identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral em coinfectados e propor intervenções para o planejamento e organização dos serviços de saúde no sentido de promover o uso racional de medicamento, reduções de custos no âmbito da saúde, proporcionar cuidados a saúde mais eficientes e promover melhores resultados em longo prazo para estes pacientes.

Foi apresentada a carta de anuência da FHEMIG.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto de Pesquisa Plataforma Brasil, projeto de pesquisa original, folha de rosto (preenchida e assinada pela coordenadora da pesquisa e pelo diretor cujo carimbo não especifica Unidade), arquivo único com TCLE, TCLE para pais/responsáveis, TALE-Termo de Assentimento para

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo B - Artigo científico publicado

Research, Society and Development, v. 11, n. 5, e43711528541, 2022
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28541>

Glucose, urea, and creatinine laboratory tests in people starting antiretroviral therapy with dolutegravir or efavirenz: a cohort study in Belo Horizonte, Brazil

Exames laboratoriais de glicose, ureia e creatinina em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com dolutegravir ou efavirenz: estudo de coorte em Belo Horizonte, Brasil

Pruebas de laboratorio de glucosa, urea y creatinina en personas que inician terapia antirretroviral con dolutegravir o efavirenz: un estudio de cohorte en Belo Horizonte, Brasil

Received: 03/27/2022 | Reviewed: 04/04/2022 | Accept: 04/05/2022 | Published: 04/12/2022

Jorgino Julio Cesar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8575-7568>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
E-mail: jorginoj@gmail.com

Micheline Rosa Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7002-4428>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
E-mail: michelinerosa@gmail.com

Cléssius Ribeiro de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0884-1202>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
E-mail: clessiusdcq@gmail.com

Henrique Pereira de Aguiar Penido

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-9962>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
E-mail: henrique_penido@hotmail.com.br

Ana Cristina da Silva Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4968>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
E-mail: anacrisfernandes164@gmail.com

Maria das Graças Braga Ceccato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4340-0659>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
E-mail: mgbceccato@gmail.com

Abstract

Goal: In this study, we aimed to monitor the blood glucose, urea, and creatinine laboratory tests in treatment-naïve individuals, initiating ART with an antiretroviral regimen containing EFV or DTG, searching for a contribution to the understanding of the safety of these drugs in use in the real world, followed up for 72 weeks. Methods: Cohort study with a follow-up of people living with HIV initiating antiretroviral therapy. Results: An increase in blood creatinine levels at 24 and 48 weeks and blood glucose levels at 48 weeks ($p=0.017$) was observed in the group using Dolutegravir. Those using Efavirenz evidenced an increase in creatinine levels at 48 weeks ($p=0.007$), blood glucose levels at 72 weeks ($p=0.009$), and urea levels at 48 weeks ($p=0.023$). Being male ($p=0.044$) and having more than 13 schooling years (0.044) explained the change in creatinine levels. Tobacco use ($p=0.006$), illicit drug use ($p=0.009$), and schooling greater than or equal to 13 study years ($p=0.038$) were independently associated with changes in urea levels. The therapeutic regimen with Efavirenz (OR=8.20; 95% CI=1.32-51.05; $p=0.024$) and schooling greater than or equal to 13 study years were independently associated with increased blood glucose concentration. Conclusions: The DTG regimen was associated with increased serum creatinine levels for up to 42 weeks and was transient and returning to the levels observed before the start of ART. The Efavirenz regimen was related to increased serum glucose levels, and the Dolutegravir therapy was the preferred regimen.

Keywords: HIV treatment; Antiretroviral therapy; Dolutegravir; Efavirenz; Laboratory tests.

Resumo

Objetivo: Monitorar os exames laboratoriais de glicemia, ureia e creatinina em indivíduos virgens de tratamento, iniciando TARV com esquema antirretroviral contendo EFV ou DTG, buscando contribuir para o entendimento da segurança desses medicamentos em uso no mundo real, acompanhados por 72 semanas. Metodologia: Estudo de coorte, com o acompanhamento de pessoas que vivem com HIV e iniciando terapia antirretroviral. Resultados: No grupo que usou dolutegravir, verificou-se aumento nos níveis de creatinina sanguínea em 24 e 48 semanas e glicose em 48 semanas ($p=0,017$). Naqueles que usaram efavirenz, verificou-se aumento nos níveis de creatinina em 48

semanas ($p=0,007$), glicose em 72 semanas ($p=0,009$) e ureia 48 semanas ($p=0,023$). Pertencer ao gênero masculino ($p=0,044$) e apresentar mais que 13 anos de escolaridade ($0,044$) explicaram a alteração da creatinina. Uso de tabaco ($p=0,006$), uso de drogas ilícitas ($p=0,009$) e escolaridade maior ou igual a 13 anos de estudo ($p=0,038$) foram independentemente associados com as alterações nos níveis de ureia. O esquema terapêutico com efavirenz (OR = 8,20; 95% CI = 1,32-51,05; $p=0,024$) e escolaridade maior ou igual a 13 anos foram independentemente associados com o aumento na concentração de glicose. Conclusões: O esquema com DTG teve associação com o aumento na creatinina sérica por até 42 semanas, sendo transitório e retornando aos patamares observados antes do início da TARV. O esquema com efavirenz demonstrou estar relacionado com elevação nos níveis de glicose sérica, sendo preferencial a terapia com dolutegravir.

Palavras-chave: Tratamento HIV; Terapia antirretroviral combinada; Dolutegravir; Efavirenz; Exames laboratoriais.

Resumen

Objetivo: Monitorear los exámenes de laboratorio de glucosa, urea y creatinina en sangre en individuos vírgenes de tratamiento, que inician TARV con un régimen antirretroviral que contiene EFV o DTG, buscando contribuir a la comprensión de la seguridad de estos medicamentos en uso en el mundo real, seguidos durante 72 semanas. Metodología: Estudio de cohortes, con seguimiento de personas viviendo con VIH e iniciando terapia antirretroviral. Resultados: En el grupo que usó dolutegravir hubo aumento de los niveles de creatinina en sangre a las 24 y 48 semanas y de glucosa a las 48 semanas ($p=0,017$). En aquellos que usaban efavirenz, hubo un aumento en los niveles de creatinina a las 48 semanas ($p=0,007$), glucosa a las 72 semanas ($p=0,009$) y urea a las 48 semanas ($p=0,023$). Pertener al género masculino ($p=0,044$) y tener más de 13 años de escolaridad ($0,044$) explicaron la alteración de la creatinina. El consumo de tabaco ($p=0,006$), el consumo de drogas ilícitas ($p=0,009$) y la escolaridad mayor o igual a 13 años de escolaridad ($p=0,038$) se asociaron de forma independiente con cambios en los niveles de urea. El régimen terapéutico con efavirenz (OR = 8,20; IC 95% = 1,32-51,05; $p=0,024$) y la escolaridad mayor o igual a 13 años se asociaron de forma independiente con un aumento de la concentración de glucosa. Conclusiones: El régimen DTG se asoció con un aumento de la creatinina sérica hasta por 42 semanas, siendo transitorio y volviendo a los niveles observados antes del inicio del TARV. Se ha demostrado que el régimen de efavirenz está relacionado con un aumento en los niveles de glucosa sérica, prefiriéndose la terapia con dolutegravir.

Palabras clave: Tratamiento del VIH; Terapia antirretroviral combinada; Dolutegravir; Efavirenz; Pruebas de laboratorio.

1. Introduction

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection can cause biochemical and physiological changes in individuals, which lead to alterations in their laboratory tests, such as alterations in lipid metabolism, dyslipidemia, thrombocytopenia, anemia, and leukopenia (Redig & Berliner, 2013).

Antiretrovirals (ARVs) used in the treatment of HIV infection can cause adverse reactions and trigger metabolic changes, such as dyslipidemia, insulin resistance, glucose intolerance, changes in the function of organs such as kidneys, and liver. The use of ARVs may be associated with the redistribution of subcutaneous adipose tissue and increased visceral fat (Ronit et al., 2018).

Regarding renal function alterations, HIV-infected individuals may develop proteinuria, which may progress to HIV-associated nephropathy and impair renal function (Gardner et al., 2003). In this case, clinical conditions may vary from acute loss of renal function to chronic renal failure, both with the involvement of the glomeruli and renal tubules (Pinto et al., 2011; BRASIL, 2017; Nyende et al., 2020; Kaboré et al., 2019).

Monitoring laboratory tests is an essential part of care for people living with HIV (PLHIV), as it assists in the health team's decision-making regarding the proposed treatment and points to the need to change medications. Furthermore, it contributes to clinical follow-up, assists in the assessment of the individual's general health condition, indicates the effectiveness of antiretroviral therapy (ART), and assists in the search for comorbidities, when the frequency of request for tests recommended by the Ministry of Health (MS) is followed (BRASIL, 2018a).

In this setting, it is necessary to monitor renal function due to other risk factors for renal diseases, such as greater longevity of PLHIV and cumulative nephrotoxicity of ARVs (Pinto et al., 2011; BRASIL, 2017; Nyende et al., 2020; Joshi et al., 2018). Another aspect that deserves attention is that ART can lead to insulin resistance and abnormal glucose homeostasis,

contributing to the development of diabetes mellitus and cardiovascular disease (Tsuda et al., 2012).

In Brazil, the preferred initial regimen of ART for cases at the onset of treatment should follow the indication of the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT) for the management of HIV infection in adults, which recommend the association of two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) analogs, using Lamivudine (3TC) and Tenofovir (TDF) associated with an Integrase Inhibitor (INI), Dolutegravir (DTG) (Pinto et al., 2011; BRASIL, 2017; McLaughlin et al., 2018). Until 2017, Efavirenz (EFV), of the Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) analogs class, was used in the first-line regimen, and was replaced by DTG (BRASIL, 2018a; Vieira et al., 2018).

The WHO recommended the DTG in first and second-line regimens for ART, which was also recommended by North American and European protocols (WHO, 2018). The DTG was incorporated into the Brazilian Unified Health System (SUS) in 2017 (BRASIL, 2018a) due to its higher safety profile, high potency, high genetic barrier, and low toxicity (Kolakowska et al., 2019; Dooley et al., 2020).

Given this protocol change, it is necessary to monitor through biochemical tests, follow-up on the HIV infection and the TCD4 lymphocyte count (LTCD4), assess the viral load (VL), and verify adherence to treatment (BRASIL, 2020).

In this study, we aimed to monitor the blood glucose, urea, and creatinine laboratory tests in treatment-naive individuals, initiating ART with an antiretroviral regimen containing EFV or DTG, searching for a contribution to the understanding of the safety of these drugs in use in the real world.

2. Methodology

2.1 Ethical aspects

This study is nested in the project titled “Effectiveness of Antiretroviral Therapy in people living with HIV, HIV/tuberculosis, HIV/leprosy, or HIV/visceral leishmaniasis (ECOART)”. The ECOART project was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais under Ethical Assessment Presentation Certificate (CAAE) 31192914.3.0000.5149. All participants signed an informed consent form, and children under 18 signed an assent form.

2.2 Data collection

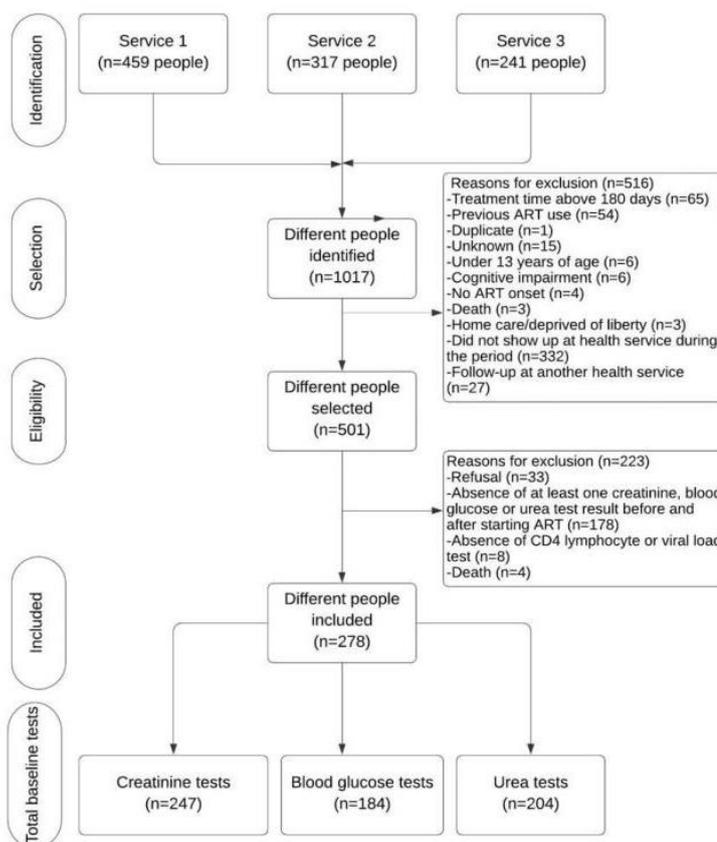
This work was a cohort study, which used data from the baseline interview of the ECOART Project (Mendes et al., 2018; Teixeira et al., 2020), data collected from clinical records, and information from the Laboratory Test Control System of the National Network for CD4/CD8 Lymphocyte Count and HIV Viral Load (SISCEL) and the Medication Logistic Control System (SICLOM). Participants were recruited from August 2015 to December 2018 in Belo Horizonte, Brazil.

The results of the blood glucose, urea, and creatinine laboratory tests were collected from the clinical records, according to the time of use of ARVs, at baseline (before starting ART) and up to 24, 48, and 72 weeks after starting ART. The VL and TCD4 exams were collected before starting ART.

The methods used in the laboratory tests performed by the SUS were the enzymatic colorimetric method for blood glucose measurements (mg/dL), the kinetic method for creatinine measurements (mg/dL), and the ultraviolet enzymatic method for urea measurements in mg/dL (Cysne et al., 2016).

A total of 1,017 people were selected from three public services of specialized assistance in HIV/AIDS, responsible for providing ART to approximately 80% of PLHIV in Belo Horizonte, and 501 people remained after applying the eligibility criteria. Then, 278 people remained after applying the inclusion and exclusion criteria for this study, 247 with creatinine test results, 184 with blood glucose test results, and 204 with urea test results (Figure 1).

Figure 1: Flowchart of eligibility of people included in the study.



Source: Authors.

2.3 Statistical analysis

Pearson's Chi-Square and Fisher's Exact tests were performed for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables (non-normal evaluated by the Shapiro-Wilk test) to compare the variables against ART. The parametric Student's t-test was used to compare the means of the groups for the independent variables, and the same test was applied for paired samples for the dependent variables for data that met the assumptions of normal distribution. The nonparametric Mann-Whitney test was used for independent variables, and the paired Wilcoxon test was used for dependent variables for data with no normal distribution.

A regression model suitable for each variable was employed to assess the creatinine, blood glucose, and urea tests outcomes. Univariate and multivariate linear regression models were estimated to assess creatinine and urea levels. Logistic regression was used for the blood glucose variable, for which the glucose variable was categorized into ≤ 99 and > 100 mg/dL. Thus, a logistic regression model was estimated. Analyses were performed using R and Rstudio software (version 4.1.0), considering 20% significance for univariate analysis and 5% significance for multivariate analysis.

3. Results

Most patients followed-up in the cohort were men (82.7%), using an antiretroviral regimen with EFV (63%), non-smokers (72.30%), alcohol use in the last month (74.8%), with no reported comorbidity (80.5%), belonging to economic classes D and E (57.5%). Most (50.7%) reported using illicit drugs in their lives, such as marijuana, cocaine, or crack, and

were adherent to ART (83.4%).

The study participants mean age was 35 (SD=11.18) and 33.7 years (SD=10.64) for DTG and EFV regimens, respectively. At the onset of ART, the individuals had, respectively, a mean VL of 139915.10 (SD=332077.73) and 153787.10 (SD=453986.54) copies/mm³ for the therapeutic regimens with DTG and EFV. The mean LTCD4 count was 444.96 (SD=267.22) and 404.61 (SD=271.92) cells/mm³ in the respective therapeutic groups. More than 97% of individuals started ART with detectable VL, ≥ 50 copies/mm³ in both treatment regimens studied.

We found that the two groups studied were homogeneous, except for the variable LTCD4 count (Table 1). Thus, 15.53% started ART in an immunodeficient condition, with an LTCD4 count < 200 cells/mm³ in the DTG regimen, and 26.86% started ART with an LTCD4 count < 200 cells/mm³ in the EFV regimen, results with a statistically significant difference ($p=0.042$).

Table 1: Baseline characteristics of individuals included in the study regarding antiretroviral treatment (n = 278).

Variables	DTG ^a		EFV ^b		p-value
	Mean (SD)	Median (Q1-Q3) ^c	Mean (SD)	Median (Q1-Q3)	
Age (years)	35 (11.18)	33 (27-40)	33.70 (10.64)	32 (26-39)	
VL before ART	139915.1 (332077.7)	25649 (5312-67162)	153787.1 (453986.54)	25202 (4462-105556)	
LTCD4 before ART	444.96 (267.22)	410 (257-628)	404.61 (271.92)	390 (169-556)	
	n	%	n	%	
Sex					
Male	87	84.47	143	81.71	0.673
Female	16	15.53	32	18.29	
Age group (years)					
16-19	3	2.91	6	3.43	0.721
20-34	58	56.31	99	56.57	
35-49	27	26.21	52	29.71	
≥ 50	15				
Skin color					
White	26	25.24	55	31.43	0.139
Black	51	49.51	67	38.29	
Brown	19	18.45	46	26.29	
Other	7	6.8	7	4.0	
Schooling (years)					
Up to 9	22	21.36	39	22.29	0.222
10-12	29	28.16	65	37.14	
> 12	52	50.49	71	40.57	
Economic class ^d					
A, B	1	0.97	1	0.57	0.893
C	44	42.72	72	41.14	
D, E	58	56.31	102	58.29	
Tobacco use					
Yes	33	32.04	44	25.14	0.270
No	70	67.96	131	74.86	
Alcohol use in the last month					
No	18	17.48	52	29.71	0.333
Yes	85	82.52	123	70.29	
Comorbidity ^e					
No	88	85.44	136	77.71	0.157
Yes	15	14.56	39	22.29	
Illicit drug use ^f					
No	49	47.57	88	50.29	0.755
Yes	54	52.43	87	49.71	
ART adherence ^g					
No	13	12.62	33	18.86	0.236
Yes	90	87.38	142	81.14	
VL before ART ^h					
Undetectable	3	2.91	4	2.29	1
Detectable	100	97.09	171	97.71	
LT-CD4 before ART					

< 200 cel/mm ³	16	15.53	47	26.86	0.042*
≥ 200 cel/mm ³	87	84.47	128	73.14	

* Significant chi-square test at 5%. ^a DTG: antiretroviral regimen containing dolutegravir 50 mg associated with lamivudine 300 mg (3TC) and tenofovir 300 mg (TDF); ^b EFV: antiretroviral regimen containing efavirenz 600 mg associated with lamivudine 300mg (3TC) and tenofovir 300mg (TDF); ^c Interquartile range; ^d Economic class: according to the Institute for Applied Economic Research. Class A (> 20 minimum wages); Class B (10-20 minimum wages); Class C (4-10 minimum wages); Class D (2-4 minimum wages), Class E (up to 2 minimum wages); ^e Comorbidities recorded at the first visit (diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, dyslipidemia, anxiety/depression, or other); ^f Illicit drugs = marijuana, cocaine, crack; ^g Adherence: did the person stop taking antiretroviral drugs in the last 15 days? Yes: non-adherent. No: adherent; ^h Undetectable ≤ 50 copies/mm³ Detectable > 50 copies/mm³. Source: Authors.

The mean time to diagnosis was 99.53 (SD=212.81) and 58.04 weeks (SD=110.24) for people on DTG and EFV regimens, respectively. The mean values for creatinine, blood glucose, and urea tests at 72 weeks of ART use were 61.40 (SD=6.86), 58.65 (SD=7.64), and 62.26 mg/dL (SD=8.72) for people using the regimen with DTG, and 56.35 (SD=6.52); 56.99 (SD=6.82) and 55.25 mg/dL (SD=5.64) for the regimen containing EFV, respectively.

Comparison tests were used to verify possible differences between the results of the tests according to the time of use of ARV drugs, shown in tables 2 and 3, stratified by antiretroviral regimen at baseline, 24, 48, and 72 weeks of follow-up. Concerning the TDF+3TC+DTG regimen, we found that the mean results for creatinine at 24 and 48 weeks were higher than the results before starting ART, 1,016 mg/dL (SD=0,238; p<0,001) and 0,977 mg/dL (SD=0.201; p=0.012) (Table 2, comparison 6). The comparison between 72 weeks of follow-up and baseline returned no significant difference.

When compared to baseline values, mean blood glucose at 48 and 72 weeks was 92,205 mg/dL (SD=14,324; p=0.017) and 100,391 mg/dL (SD=47,782; p=0.019), respectively. No statistically significant differences (Table 2, comparisons 1 and 4) were observed regarding the other temporal blood glucose comparisons. The mean urea test values showed no statistically significant difference (Table 2).

Table 2: Mean (mg/dL) and median changes in creatinine, blood glucose and urea levels in individuals using the antiretroviral regimen tenofovir, lamivudine, dolutegravir at baseline, 24, 48 and 72 weeks, Belo Horizonte-MG (n = 278).

Test	Comparison	Time, mean (SD)	Time, mean (SD)	P-value
Creatinine (mg/dL)	1	Baseline, 0.932 (0.201)	72 weeks, 0.975 (0.177)	0.211 ^W
	2	24 weeks, 0.978 (0.161)	72 weeks, 0.987 (0.174)	1.000 ^W
	3	48 weeks, 0.958 (0.181)	72 weeks, 0.963 (0.172)	0.768 ^T
	4	Baseline, 0.936 (0.181)	48 weeks, 0.977 (0.201)	0.012* ^W
	5	24 weeks, 1.02 (0.213)	48 weeks, 0.992 (0.201)	0.129 ^W
	6	Baseline, 0.943 (0.227)	24 weeks, 1.016 (0.238)	<0.001* ^W
Blood glucose (mg/dL)	1	Baseline, 96.261 (40.542)	72 weeks, 100.391 (47.782)	0.019* ^W
	2	24 weeks, 93.267 (25.558)	72 weeks, 93.133 (15.052)	0.932 ^W
	3	48 weeks, 94.273 (26.511)	72 weeks, 107.273 (67.81)	0.441 ^W
	4	Baseline, 91.614 (28.892)	48 weeks, 92.205 (14.324)	0.017* ^W
	5	24 weeks, 87.962 (8.962)	48 weeks, 91.577 (7.021)	0.063 ^W
	6	Baseline, 88.314 (10.181)	24 weeks, 89.982 (14.172)	0.075 ^W
Urea (mg/dL)	1	Baseline, 26.764 (6.795)	72 weeks, 26.321 (5.637)	0.950 ^W
	2	24 weeks, 25.273 (9.715)	72 weeks, 27.009 (6.150)	0.398 ^W
	3	48 weeks, 27.333 (3.489)	72 weeks, 25.833 (5.366)	0.341 ^T
	4	Baseline, 30.994 (12.23)	48 weeks, 28.245 (7.544)	0.449 ^W
	5	24 weeks, 29.176 (8.589)	48 weeks, 27.432 (7.217)	0.626 ^W
	6	Baseline, 29.755 (11.953)	24 weeks, 27.94 (8.441)	0.428 ^W

SD: standard deviation; W: Paired Wilcoxon Test; T: paired t test; *statistically significant at 5%. Source: Authors.

We observed that the mean creatinine concentration at 48 weeks was higher than baseline (SD=0.198; p=0.007) for people adopting the TDF+3TC+EFV therapeutic regimen (Table 3, Comparison 4).

Table 3: Mean (mg/dL) and median variations in creatinine, blood glucose and urea values in individuals using the antiretroviral regimen tenofovir, lamivudine, efavirenz at baseline, 24, 48 and 72 weeks, Belo Horizonte-MG (n = 278).

Test	Comparison	Time, mean (SD)	Time, mean (SD)	P-value
Creatinine (mg/dL)	1	Baseline, 0.883 (0.17)	72 weeks, 0.901 (0.192)	0.301 ^T
	2	24 weeks, 1.149 (1.748)	72 weeks, 0.911 (0.197)	0.298 ^T
	3	48 weeks, 0.904 (0.191)	72 weeks, 0.898 (0.204)	0.871 ^W
	4	Baseline, 0.89 (0.18)	48 weeks, 0.929 (0.198)	0.007* ^T
	5	24 weeks, 0.945 (0.219)	48 weeks, 0.937 (0.201)	0.543 ^T
	6	Baseline, 0.887 (0.179)	24 weeks, 1.012 (1.075)	0.146 ^T
Blood glucose (mg/dL)	1	Baseline, 91.927 (15.206)	72 weeks, 96.439 (23.373)	0.009* ^W
	2	24 weeks, 96.037 (10.998)	72 weeks, 96.519 (27.309)	0.764 ^W
	3	48 weeks, 95.115 (12.904)	72 weeks, 98.654 (28.448)	0.103 ^W
	4	Baseline, 92.397 (23.928)	48 weeks, 96.154 (27.602)	0.064 ^T
	5	24 weeks, 96.68 (18.838)	48 weeks, 97.44 (32.905)	0.755 ^T
	6	Baseline, 91.25 (22.84)	24 weeks, 94.025 (16.44)	0.095 ^T
Urea (mg/dL)	1	Baseline, 27.741 (11.118)	72 weeks, 27.976 (7.319)	0.961 ^W
	2	24 weeks, 26.568 (8.432)	72 weeks, 27.635 (7.564)	0.572 ^W
	3	48 weeks, 28.71 (7.842)	72 weeks, 27.871 (7.728)	0.629 ^W
	4	Baseline, 27.89 (8.276)	48 weeks, 28.487 (7.217)	0.485 ^T
	5	24 weeks, 26.616 (6.949)	48 weeks, 28.421 (7.128)	0.023* ^T
	6	Baseline, 27.996 (8.911)	24 weeks, 27.211 (7.939)	0.268 ^T

SD: standard deviation; W: Paired Wilcoxon Test; T: paired t test; *statistically significant at 5%. Source: Authors.

The mean blood glucose value at 72 weeks was higher (96,439 mg/dL; SD=23,373; p=0.009) than baseline (91,927 mg/dL; SD=15,206; p=0.009) (Table 3, comparison 1).

The mean urea result at 48 weeks was 28,421 mg/dL (SD=7,128; p=0,023), higher than that of 24 weeks (26,616 mg/dL; SD=6,949; p=0,023) (Table 3, comparison 5). We observed no statistically significant difference for the other urea comparisons.

Table 4 shows the univariate and multivariate analyses of laboratory tests. Analyzing the characteristics of the population and the creatinine test results, the final model of the linear regression showed that male individuals had increased creatinine values (p=0.044), while those with schooling time greater than or equal to 13 years showed a reduction (p=0.041) at 72 weeks of follow-up.

Regarding the urea test, the final linear regression model showed that people who use tobacco (p=0.006) and individuals with 13 or more schooling years (p=0.038) had lower urea results, while illicit drug users evidenced an increase in this test (p=0.009).

Logistic regression of blood glucose results showed that the likelihood of a respondent using a therapeutic regimen with EFV to report an altered result was 8.20 times greater (95% CI=1.32-51.05; p=0.024) than others. Respondents with 13 years of schooling or more were 10.13 times more likely to have an increased blood glucose level (95% CI=1.31-78.18; p=0.026).

The Variance Inflation Factor (VIF) analysis evidenced no multicollinearity between the variables in the final models for urea, creatinine, and blood glucose.

Table 4: Univariate and multivariate analysis for creatinine, urea, and blood glucose tests according to follow-up time at 72 weeks and characteristics of study participants (n = 278).

Creatinine - Linear Regression			Univariate			Multivariate ^a		
Variables	Estimate	95% CI	p	Estimate	95% CI	p		
Intercept	0.68	0.01 (1.34)	0.046*	0.97	0.85 (1.08)	<0.001*		
Age (years)	0.00	0.00 (0.01)	0.554					
Tobacco use (yes)	0.09	-0.01 (0.18)	0.087					
Alcohol use (yes)	0.00	-0.10 (0.09)	0.922					
Illicit drug use in lifetime (yes)	-0.03	-0.12 (0.06)	0.496					
ART adherence (no)	0.03	-0.07 (0.14)	0.514					
Therapeutic regimen (EFV)	-0.06	-0.16 (0.05)	0.262	-0.08	-0.16 (0.010)	0.084		
Treatment time (weeks)	0.00	-0.01 (0.01)	0.981					
Skin color (brown)	0.08	-0.03 (0.19)	0.141					
Skin color (black)	-0.04	-0.15 (0.08)	0.522					
Skin color (other)	0.02	-0.23 (0.20)	0.886					
Sex (male)	0.16	0.02 (0.30)	0.027*	0.12	0.00 (0.241)	0.044*		
Schooling (10-12 years)	-0.10	-0.25 (0.05)	0.208					
Schooling \geq 13 years	-0.07	-0.22 (0.08)	0.351	-0.10	-0.23 (0.023)	0.107		
Economic class (C)	0.11	-0.31 (0.53)	0.597	-0.12	-0.024 (-0.05)	0.041*		
Economic class (D and E)	0.17	-0.25 (0.60)	0.412					
Comorbidity (yes)	-0.06	-0.19 (0.06)	0.319					
LT-CD4 before ART (\leq 200cel/mm ³)	-0.01	-0.12 (0.10)	0.854					
VL before ART (undetectable)	-0.07	-0.39 (0.26)	0.674					
Diagnosis time (weeks)	0.00	0.00 (0.00)	0.602					
Urea - Linear Regression			Univariate			Multivariate ^b		
Variables	Estimate	95% CI	p	95% CI	Estimate	p		
Intercept	20.32	-7.20 (47.84)	0.144	27.56	22.86 (32.26)	<0.001*		
Age (years)	0.08	-0.30 (0.14)	0.474					
Tobacco use (yes)	-4.04	-8.65 (0.57)	0.084	-5.35	-9.08 (-1.63)	0.006*		
Alcohol use (yes)	-1.66	-6.77 (4.45)	0.516					
Illicit drug use in lifetime (yes)	3.80	-0.74 (8.35)	0.099	4.79	1.23 (8.35)	0.009**		
ART adherence (no)	0.51	-4.77 (5.79)	0.846					
Therapeutic regimen (EFV)	2.20	-3.59 (8.00)	0.447					
Treatment time (weeks)	0.15	-0.18 (0.48)	0.370					
Skin color (brown)	-0.38	-5.85 (5.09)	0.890					
Skin color (black)	-2.37	-8.17 (3.44)	0.415					
Skin color (other)	-5.06	-14.08 (3.95)	0.263					
Sex (male)	4.64	-3.75 (13.03)	0.271					
Schooling (10 a 12 years)	-8.69	-16.53 (-0.86)	0.031*	-3.78	-8.21(0.66)	0.093		
Schooling \geq 13 years	-7.86	-15.09 (-0.63)	0.034*	-4.71	-9.14 (-0.28)	0.038*		
Economic class (D e E)	0.97	-4.10 (6.05)	0.700					
Comorbidity (yes)	-2.18	7.96 (3.60)	0.450					
LT-CD4 before ART (\leq 200cel/mm ³)	0.04	-13.57 (13.64)	0.996	2.79	-1.41 (6.98)	0.189		
VL before ART (undetectable)	4.11	-1.13 (9.35)	0.121					
Diagnosis time (weeks)	0.00	-0.03 (0.03)	0.950					
Blood glucose – Logistic Regression			Univariate			Multivariate ^c		
Variables	Estimate	95% CI	p	OR	95% CI	p		
Intercept	-4.46	-14.41 (4.15)	0.333	0.00	0.00 (0.10)	0.001*		
Age (years)	-0.03	-0.13 (0.06)	0.512					
Tobacco use (yes)	0.72	-1.42 (2.99)	0.506					
Alcohol use (yes)	0.82	-1.32 (3.35)	0.478					
Illicit drug use in lifetime (yes)	1.78	-0.12 (4.19)	0.096	4.57	0.93 (22.57)	0.062		
ART adherence (no)	0.32	-2.07 (2.50)	0.777					
Therapeutic regimen (EFV)	2.26	-0.06 (5.11)	0.077	8.20	1.32 (51.05)	0.024*		
Treatment time (weeks)	-0.01	-0.14 (0.11)	0.843					
Skin color (brown)	-0.47	-2.84 (1.72)	0.675					
Skin color (black)	-2.90	-7.13 (0.07)	0.099					
Skin color (other)	-15.23	NA (229.83)	0.997					
Sex (male)	0.52	-2.31 (3.36)	0.707					
Schooling (10 a 12 years)	-1.30	-4.86 (2.14)	0.444	1.14	0.14 (13.63)	0.774		
Schooling \geq 13 years	1.14	-1.73 (4.18)	0.427	10.13	1.13 (78.18)	0.026*		
Economic class (D e E)	0.56	-1.95 (3.30)	0.664					

Comorbidity (yes)	1.74	-0.62 (4.38)	0.157
LT-CD4 before ART (≤ 200 cel/mm ³)	-17.07	NA (777.71)	0.997
VL before ART (undetectable)	0.84	-1.57 (3.84)	0.524
Diagnosis time (weeks)	0.00	-0.01 (0.00)	0.660

^a $R^2 = 0.948$ / ^b $R^2 = 0.953$ / ^cArea under the curve ROC Blood glucose = 0,849; * statistically significant at 5%. Source: Authors.

4. Discussion

The characteristics of this population were similar to other studies and epidemiological bulletins, and most patients were male, young, self-declared non-white, with high schooling level, alcohol use in the last month, and adhered to the ART regimen (Minas Gerais, 2018; Milburn et al., 2017; BRASIL, 2018b).

HIV infection has become a chronic evolution clinical condition due to the benefits of using ART (Oliveira et al., 2011). However, the improved quality of life brought other concerns with chronic non-communicable diseases prevalent in the general population, such as diabetes and kidney disease (Castro et al., 2016).

In this context, the participation of the clinical analysis laboratory is of great relevance to monitoring possible metabolic changes and the biochemical profile of people living with HIV using ART. Monitoring renal function becomes highly relevant as antiretroviral drugs are of continuous use and not free of nephrotoxic potential, even when we know that most kidney diseases only manifest clinically when more than 50% of the kidneys' functions are compromised (Dusse et al., 2016).

This study showed that people using a therapeutic regimen containing DTG had a transient increase in creatinine values at 24 and 48 weeks of follow-up. This finding corroborates data in the literature since DTG can inhibit the Organic Cation Transporter 2 (OCT₂), which mediates the tubular secretion of creatinine in the proximal renal tubules (Kolakowska et al., 2019; McLaughlin et al., 2018; Cattaneo et al., 2020). Other studies explain that this increase is not a consequence of the reduced renal blood flow or renal creatinine clearance, which is not being a nephrotoxic effect, but a finding attributable to the inhibition of OCT₂ (McLaughlin et al., 2018; Cattaneo et al., 2020), which is not clinically significant since it does not reflect a change in glomerular filtration rate (BRASIL, 2015).

The serum creatinine results as a renal function marker should be considered with caution, as its concentration may vary according to sex, age, muscle mass, muscle metabolism, nutritional status, and hydration status (Peres et al., 2013).

The change in urea concentration was not associated with the therapeutic regimens studied, but the covariates tobacco use, illicit drug use, and high schooling level significantly impacted the urea test. A negative relationship with tobacco use was identified, conflicting with other studies on similar populations.

The influence of tobacco on biochemical parameters was associated with an increased serum urea concentration, which can be explained by the nephrotoxic effect of cigarettes, higher intraglomerular blood pressure, and the dysfunction of renal endothelial cells (Orth, 2004; Camargo et al., 2006).

We found a significant increase in urea concentration in people who reported using illicit drugs, which is in agreement with the report of another study, where the use of illicit drugs triggered rhabdomyolysis, with muscle protein degradation and the release of a pool of amino acids, and its catabolism into ammonia. Subsequently, it is converted into urea, which justifies the change observed in the laboratory test (Akkina et al., 2012).

This is the first report in Brazil associating the use of EFV with an increase in blood glucose concentration above 100 mg/dL. This finding entirely agrees with a cohort study carried out in South Africa, which associated the use of antiretroviral EFV with a higher risk of developing diabetes mellitus. In randomized clinical trials, researchers showed that the use of EFV in first-line regimens in low- and middle-income countries was associated with higher blood glucose, which corroborates the findings of this study (Erlandson et al., 2014; Martínez et al., 2003).

People with high schooling were approximately ten times more likely to develop changes in blood glucose levels. However, we found no studies showing this association. On the other hand, a Brazilian study carried out on health determinants discussed that social issues, such as the level of education, can have implications for people's health levels (Martínez et al., 2003).

In this sense, individuals with long years of schooling are believed to have better financial conditions and income, with access to more significant volumes of processed foods and caloric intake, allowing the development of metabolic syndromes, such as diabetes mellitus (Carrapato et al., 2017).

The limitations of this study include the number of missing data for laboratory tests, the low number of women in the population, and a reduced follow-up time. Regarding the renal function analysis, we did not identify any data on the glomerular filtration rate (GFR), which would be necessary to assess the kidneys' functioning accurately.

The main strengths were the novelty of the study in analyzing the impact of EFV and DTG on blood glucose, urea, and creatinine tests in Brazil, the high quality of data collection by the qualified team, robust statistical analyses, real-life study, comparing two antiretroviral regimens used in Brazil and other countries around the world.

5. Conclusion

The study results showed that the use of DTG was associated with increased serum creatinine for up to 42 weeks, which was transient and returned to pre-ART onset levels. Furthermore, the use of EFV increased the likelihood of obtaining an altered blood glucose result, i.e., greater than 100 mg/dL. For this reason, the therapeutic regimen containing DTG is safer for ART-naive patients initiating drug therapy against HIV infection.

Thus, the use of the therapeutic regimen containing dolutegravir showed greater safety for the patient, when compared to the therapeutic regimen containing efavirenz.

Other studies involving the use of efavirenz and dolutegravir can demonstrate its association with alteration of other laboratory parameters and therefore its safety to the patient.

Acknowledgments

We are grateful to all patients who kindly agreed to participate in the study.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Akkina, S. K., Ricardo, A. C., Patel, A., Das, A., Bazzano, L. A., Brecklin, C., ... & Lash, J. P. (2012). Illicit drug use, hypertension, and chronic kidney disease in the US adult population. *Translational Research*, 160(6), 391-398.
- BRASIL. (2015). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2017). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos: relatório de recomendações*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2018a). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2018b). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- BRASIL. (2020). *Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2020*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

- Camargo, T. M., Rocha-Junior, D. S., Ferreira, S. R., Vasconcelos, E. M. A., Oliveira, S. J., Shitara, E. S., & Oshima-Franco, Y. (2006). Influência do tabagismo sobre as análises laboratoriais de rotina: um estudo piloto em adultos jovens. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 27(3), 247-251.
- Castro, A. D. C. O., Silveira, E. A., Falco, M. D. O., Nery, M. W. & Turchi, M. D. (2016). Overweight and abdominal obesity in adults living with HIV/AIDS. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(1), 353-360.
- Carrapato, P., Correia, P. & Garcia, B. (2017). Determinante da saúde no Brasil: a procura da equidade na saúde. *Saúde e Sociedade*, 26(3), 676-689.
- Cattaneo, D., Sollima, S., Meraviglia, P., Milazzo, L., Minisci, D., Fusi, M., Filice, C. & Gervasoni, C. (2020). Dolutegravir-based antiretroviral regimens for hiv liver transplant patients in real-life settings. *Drugs in R&D*, 20(1), 155-160.
- Cysne, A. C., Torga, E. D. G. C., Luzia, E. L., Lemos, L. M. C., Souza, L. M. S., Rocha, M. A. P., M. C. Siqueira, S. B. & Resende, S. E. (2016). *Manual de Exames Laboratoriais da rede SUS-BH*. Belo Horizonte: Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.
- Dooley, K. E., Kaplan, R., Mwelase, N., Grinsztejn, B., Ticona, E., Lacerda, M., ... & Aboud, M. (2020). Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*, 70(4), 549-556.
- Dusse, L. M. S., Rios, D. R. A., Sousa, L. P. N., Moraes, R. M. M. S., Domingueti, C. P. & Gomes, K. B. (2016). Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente. *Revista Brasileira de Análise Clínicas*, 49(1), 41-51.
- Erlanson, K. M., Kitch, D., Tierney, C., Sax, P. E., Daar, E. S., Melbourne, K. M., ... & McComsey, G. A. (2014). Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism: AIDS clinical trials group study A5224s. *AIDS*, 28(10), 1451-1461.
- Gardner, L. I., Klein, R. S., Szczech, L. A., Phelps, R. M., Tashima, K., Rompalo, A. M., ... & Holmberg, S. D. (2003). Rates and risk factors for condition-specific hospitalizations in HIV-infected and uninfected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 34(3), 320-330.
- Joshi, K., Boettiger, D., Kerr, S., Nishijima, T., Van Nguyen, K., Ly, P. S., ... & Pujari, S. (2018). Changes in renal function with long-term exposure to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Asia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 27(1), 1209-1216.
- Kaboré, N. F.; Poda, A.; Zoungrana, J.; Da, O.; Ciaffi, L.; Semdé, A.; Yaméogo, I.; Sawadogo, A. B.; Delaporte, E.; Meda, N.; Limou, S. & Cournil, A. (2019). Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a West African setting. *BMC Nephrology*, 20(155), 1-10.
- Kolakowska, A., Maresca, A. F., Collins, I. J. & Cailhol, J. (2019). Update on adverse effects of HIV integrase inhibitors. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 11(1), 372-387.
- Martínez, E., Arnaiz, J. A., Podzameczer, D., Dalmau, D., Ribera, E., Domingo, P., ... & Gatell, J. M. (2003). Substitution of nevirapine, Efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, 349(11), 1036-1046.
- Mclaughlin, M. M., Guerrero, A. J. & Merker, A. (2018). Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context*, 7(1), 01-15.
- Mendes, J. C., Bonolo, P. D. F., Ceccato, M. D. G. B., Costa, J. D. O., Reis, A. M. M., 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.
- Milburn, J., Jones, R. & Levy, J. B. (2017). Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(1), 434-439.
- Minas Gerais. (2018). *Boletim epidemiológico mineiro: análise epidemiológica de HIV/aids. Panorama do ano de 2017*. Belo Horizonte: Secretaria Estadual de Saúde.
- Nyende, L.; Kalyesubula, R.; Sekasanvu, E. & Byakika-Kibwika, P. (2020). Prevalence of renal dysfunction among HIV infected patients receiving Tenofovir at Mulago: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*, 22(1), 1-6.
- Oliveira, O. C. A. D., Oliveira, R. A. D. & Souza, L. D. R. D. (2011). Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, Estado do Paraná. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(1), 35-39.
- Orth, S. R. (2004). Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(1 suppl), S58-S63.
- Peres, L. A. B., Cunha Júnior, A. D. D., Schäfer, A. J., Silva, A. L. D., Gaspar, A. D., Scarpari, D. F., ... & Oliveira, T. F. T. D. (2013). Biomarcadores da injúria renal aguda. *Brazilian Journal of Nephrology*, 35(3), 229-236.
- Pinto Neto, L. F. S., Braga, A. C., Rocha, J. A., Vieira, N. F. R. & Miranda, A. E. (2011). Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(1), 30-34.
- Redig, A. J. & Berliner, N. (2013). Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology*, 2013(1), 377-381.
- Ronit, A., Lundgren, J., Afzal, S., Benfield, T., Roen, A., Mocroft, A., ... & Nielsen, S. D. (2018). Airflow limitation in people living with HIV and matched uninfected controls. *Thorax*, 73(5), 431-438.
- Tsuda, L. C., Silva, M. M., Machado, A. A. & Fernandes, A. P. M. (2012). Alterações corporais: terapia antirretroviral e síndrome da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Revista Latino-Americana Enfermagem*, 20(5), 01-07.
- Teixeira, L. D. S. L., Ceccato, M. D. G. B., Carvalho, W. D. S., Costa, J. D. O., Bonolo, P. D. F., Mendes, J. C., & Silveira, M. R. (2020). Prevalência e fatores associados ao tabagismo em pessoas vivendo com HIV em tratamento. *Revista de Saúde Pública*, 54, 108.

Vieira, T. S., Vieira, I. S., Bresser, M., Moura, L. C. L. & Moura, M. A. (2018). O papel do dolutegravir na terapia antirretroviral. *HU Revista*, 44 (3), 379-385.

WHO. (2018). *Informação interna perguntas e respostas sobre o uso de dolutegravir (DTG) por mulheres em Idade reprodutiva 21 de Maio de 2018*. https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/q-a-dtg_Pt.pdf?ua=1

Anexo C - Artigo a ser submetido

Laboratory assessment of liver function in people starting antiretroviral therapy with Dolutegravir or Efavirenz: a cohort study in Belo Horizonte, Brazil

Avaliação laboratorial da função hepática em pessoas iniciando a terapia antirretroviral com esquemas contendo Dolutegravir ou Efavirenz: estudo de coorte em Belo Horizonte, Brasil

Evaluación de laboratorio de la función hepática en personas que inician terapia antirretroviral con Dolutegravir o Efavirenz: un estudio de cohorte en Belo Horizonte, Brasil

Artigo a ser submetido para publicação no periódico *Research, Society and Development* (ANEXO C)

Resumo

Objetivo: verificar qual esquema de tratamento antirretroviral foi mais seguro para pessoa que vive com HIV, dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg ou efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg. Para isso, analisou-se os seguintes exames laboratoriais de função hepática: bilirrubina total, direta e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina. Metodologia: estudo de coorte, com o acompanhamento de 234 pessoas que vivem com HIV e iniciando terapia antirretroviral na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com dados coletados entre agosto de 2015 a dezembro de 2018. Resultados: Os valores médios para os resultados dos exames bilirrubina total e indireta, aspartato amino transferase, alanina amino transferase e fosfatase alcalina reduziram após 72 semanas de uso do tratamento para os dois esquemas terapêuticos. A média do valor para a bilirrubina direta nas pessoas em uso de EFV aumentou em 72 semanas e ficou acima do valor de referência, quando comparado com a do início do acompanhamento. Para a gama glutamil transferase, a média dos resultados apresentou-se acima do valor de referência em ambos os grupos antes do tratamento. Após a terapia por 72 semanas com dolutegravir, a média retornou ao valor de referência e, no caso do efavirenz, a média manteve-se elevada. O teste de Bonett para a variância e a análise das médias das diferenças pelo teste de Dunnett para os exames analisados mostraram não ter diferença estatística, indicando que os dois esquemas terapêuticos estudados são seguros e não causam alterações em exames laboratoriais marcadores de função hepática. Conclusões: os dois esquemas terapêuticos estudados mostraram-se seguros e não ocasionaram aumento na variância para exames laboratoriais marcadores de função hepática.

Palavras-chave: fármacos anti-HIV; efeitos adversos; diagnósticos e exames laboratoriais, combinação efavirenz, lamivudina, disoproxil fumarato de tenofovir; dolutegravir; células hepáticas.

Abstract

Objective: to verify which antiretroviral treatment regimen was safer for people living with HIV, dolutegravir 50mg + lamivudine 300mg + tenofovir 300mg or efavirenz 600mg + lamivudine 300mg + tenofovir 300mg. For this, the following laboratory tests of liver function were analyzed: total, direct and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase, gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase. Methodology: cohort study, with the follow-up of 234 people living with HIV and initiating antiretroviral therapy in the city of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, with data collected between August 2015 and December 2018. Results: Mean values for results of tests total and indirect bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase and alkaline phosphatase reduced after 72 weeks of use of the treatment for the two therapeutic regimens. The mean value for direct bilirubin in people using EFV increased at 72 weeks and was above the reference value when compared to that at the beginning of the follow-up. For gamma glutamyl transferase, the mean of the results was above the reference value in both groups before treatment. After 72 weeks of therapy with dolutegravir, the mean returned to baseline and, in the case of efavirenz, the mean remained high. Bonett's test for variance and analysis of the means of differences by Dunnett's test for the analyzed exams showed no statistical difference, indicating that the two therapeutic regimens studied are safe and do not cause changes in laboratory tests that are markers of liver function. Conclusions: the two therapeutic regimens studied proved to be safe and did not cause an increase in the variance for laboratory tests that were markers of liver function.

Keywords: anti-HIV drugs; adverse effects; diagnostics and laboratory tests, efavirenz combination, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate; dolutegravir; liver cells.

Resumen

Objetivo: verificar qué régimen de tratamiento antirretroviral fue más seguro para las personas que viven con el VIH, dolutegravir 50 mg + lamivudina 300 mg + tenofovir 300 mg o efavirenz 600 mg + lamivudina 300 mg + tenofovir 300 mg. Para ello se analizaron las siguientes pruebas de laboratorio de función hepática: bilirrubina total, directa e indirecta, aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa, gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina. Metodología: estudio de cohorte, con seguimiento de 234 personas viviendo con VIH e iniciando terapia antirretroviral en la ciudad de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, con datos recolectados entre agosto de 2015 y diciembre de 2018. Resultados: Valores medios para resultados de pruebas de bilirrubina total e indirecta, aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa y fosfatasa alcalina reducidas

después de 72 semanas de uso del tratamiento para los dos regímenes terapéuticos. El valor medio de bilirrubina directa en personas que usaban EFV aumentó a las 72 semanas y estuvo por encima del valor de referencia en comparación con el del inicio del seguimiento. Para gamma glutamil transferasa, la media de los resultados estaba por encima del valor de referencia en ambos grupos antes del tratamiento. Después de 72 semanas de tratamiento con dolutegravir, la media volvió al valor inicial y, en el caso de efavirenz, la media permaneció alta. La prueba de varianza de Bonett y el análisis de las medias de las diferencias por la prueba de Dunnett para los exámenes analizados no mostraron diferencia estadística, indicando que los dos regímenes terapéuticos estudiados son seguros y no provocan alteraciones en los exámenes de laboratorio que son marcadores de la función hepática. Conclusiones: los dos regímenes terapéuticos estudiados demostraron ser seguros y no provocaron un aumento en la varianza para los exámenes de laboratorio que fueron marcadores de la función hepática.

Palabras clave: medicamentos anti-VIH; efectos adversos; diagnósticos y pruebas de laboratorio, combinación de efavirenz, lamivudina, fumarato de disoproxilo de tenofovir; dolutegravir; células hepáticas.

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/aids) é considerado como um problema de saúde global e seu tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) melhorou de modo significativo a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (PVHIV) (Anyanwu et al., 2021; Segamwenge & Bernard, 2018; Tesfa et al., 2019). A TARV é de suma importância para reduzir e manter a carga viral em níveis indetectáveis, trazendo benefícios para as PVHIV. Entretanto, os medicamentos utilizados na TARV não são isentos de reações adversas e podem causar alterações metabólicas, prejudicando a função de alguns órgãos como, por exemplo, o fígado (Kalyesubula et al., 2011; Mulu et al., 2013). Assim, a toxicidade hepática induzida por medicamentos que compõem a TARV é considerada um efeito adverso grave, podendo variar desde elevação assintomática dos marcadores bioquímicos até falência hepática grave (Brasil, 2018; Gebremicael et al., 2021).

A hepatotoxicidade pode ser resultado de agressão sofrida pelas células do fígado por ação direta ou indireta de metabólitos dos fármacos antirretrovirais (ARV), podendo causar uma elevação nos marcadores bioquímicos, como aspartato amino transferase (AST) e/ou alanina amino transferase (ALT) acima dos valores de referência (AST masculino ≤ 41 UI/L feminino ≤ 31 UI/L e ALT masculino ≤ 38 UI/L feminino ≤ 32 UI/L) (Woldu et al., 2014). Outros exames também podem ser utilizados como preditores de lesão hepática, como fosfatase alcalina (65 – 300 UI/L), gama glutamil transferase (masculino 11 - 50 UI/L; feminino 7 - 32 UI/L), bilirrubina total (adulto < 1 mg/dL), indireta ($\leq 0,8$ mg/dL) e direta ($< 0,2$ mg/dL) (Cysne et al., 2016).

A TARV é composta pela associação de fármacos, o que dificulta a compreensão dos efeitos independentes de cada princípio ativo na hepatotoxicidade. Sendo assim, o monitoramento e

manejo da TARV objetivando mitigar a hepatotoxicidade emergiu como desafio para todos aqueles que usam medicamentos para controlar a infecção pelo HIV (Mulu et al., 2013; Gebremicael et al., 2021). Assim, a dosagem das transaminases precisa ser realizada antes do início da TARV e periodicamente após o tratamento farmacológico, sendo também recomendado rastrear todos os indivíduos quanto a doenças hepáticas pré-existentes, como infecções por hepatite B e C. (Kontorinis & Dieterich, 2003).

No presente estudo, objetivou-se acompanhar os exames laboratoriais de função hepática em indivíduos virgens de tratamento, iniciando TARV com esquema antirretroviral dolutegravir (DTG) 50mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg comparado ao esquema de TARV efavirenz (EFV) 600mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg, em busca de contribuir para o entendimento da segurança desses medicamentos em uso no mundo real.

2. Metodologia

2.1 Aspectos éticos

O presente estudo integra o projeto ECOART que obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 31192914.3.0000.5149 da Universidade Federal de Minas Gerais. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

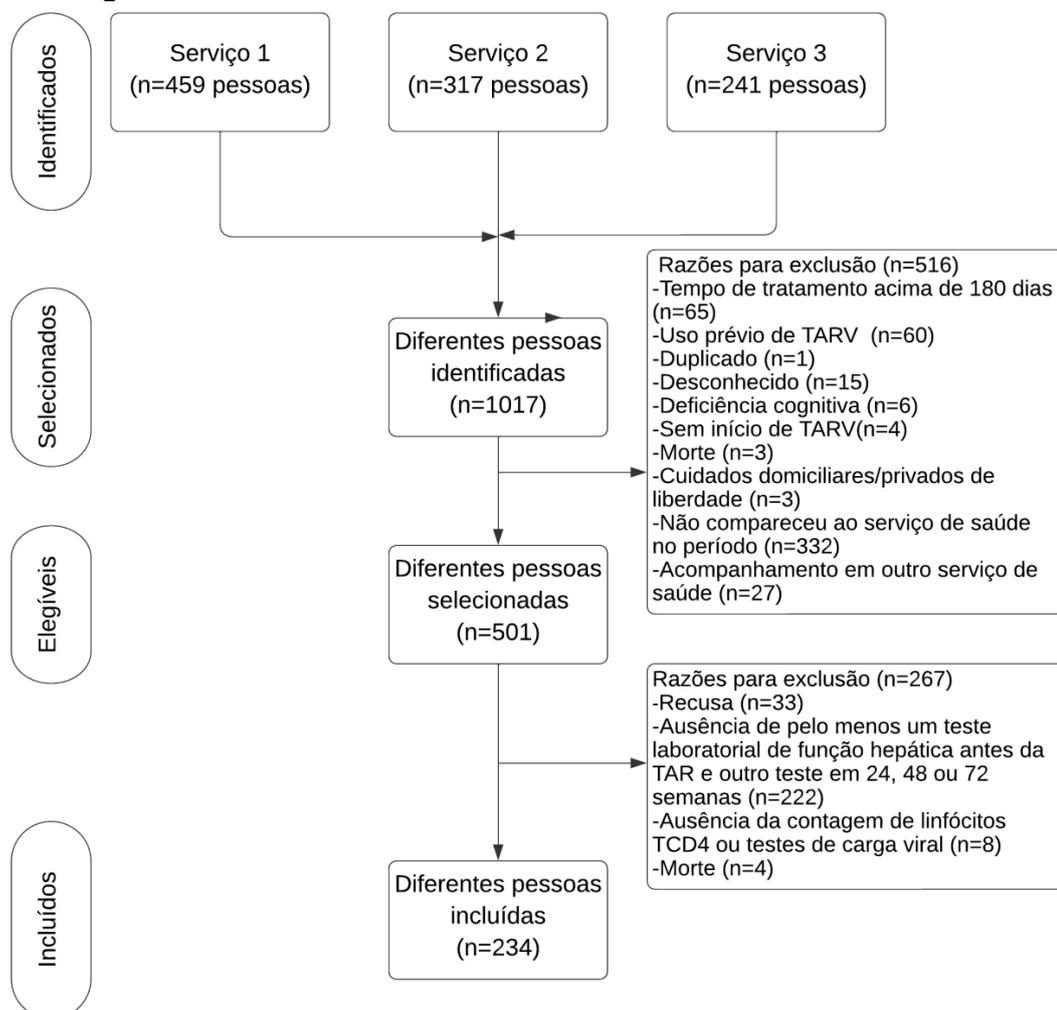
2.2 Coleta de dados

O presente trabalho foi um estudo de coorte, que utilizou os dados da entrevista basal do projeto “Efetividade da TARV em PVHIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral (ECOART)” (MENDES et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2020) e dados coletados de prontuários clínicos, além de 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). Os participantes foram recrutados de agosto 2015 a dezembro de 2018, em Belo Horizonte, Brasil.

Os resultados dos exames laboratoriais de função hepática foram coletados dos prontuários clínicos, de acordo com o tempo de uso dos ARV's, sendo coletados no tempo basal (antes do início da TARV) e nos tempos até 24, até 48, e até 72 semanas após início da TARV. Os exames de CV e de linfócitos TCD4 foram coletados antes do início da TARV através do SISCEL.

Foram selecionadas 1017 pessoas em três serviços públicos de assistência especializada em HIV/aids, responsáveis por dispensar TARV para aproximadamente 80% das PVHIV no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Após aplicar os critérios de elegibilidade, permaneceram 501 pessoas. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão para o presente estudo, permaneceram 234 pessoas, conforme Figura 1, Diagrama de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo.

Figura 1 - Diagrama de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo



Fonte: Os autores

2.3 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média e desvio padrão (DP) quando variáveis com distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartil se a distribuição da variável for não normal. As frequências absolutas e relativas foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O teste de Mann Whitney foi usado para as variáveis sem distribuição normal para determinar se a diferença de medianas da população é estatisticamente significativa.

Na análise de variância entre os grupos de indivíduos em uso de DTG ou EFV, foi realizado o teste de Bonett e na comparação entre as médias das diferenças nos períodos 24, 48 e 72 em relação ao período basal, entre os grupos DTG e EFV foi utilizado o teste de Dunnett.

A análise dos dados foi realizada utilizando o Minitab versão 19.1 e *Statistical Package for the Social Sciences*, inc. (SPSS) Chicago, USA, versão 26.0. O nível de significância utilizado como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

3. Resultados e Discussão

As características basais das pessoas iniciando terapia antiretroviral com esquema contendo efavirenz ou dolutegravir acompanhadas em três serviços de referência no tratamento ao HIV na cidade de Belo Horizonte e encontram-se reunidas na tabela 1.

Tabela 1 - Características basais das pessoas vivendo com HIV iniciando a terapia antiretroviral com esquema contendo Efavirenz ou Dolutegravir acompanhadas em três serviços de referência na cidade de Belo Horizonte-MG

	Esquema de TARV		DTG ^a		EFV ^b		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	85	84,16	113	84,96			0,866
Feminino	16	15,84	20	15,04			
Idade por faixa (anos)							
18 a 19	4	3,96	3	2,26			0,791
20 a 34	58	57,43	76	54,14			
35 a 49	28	27,72	42	31,58			
≥ 50	11	10,89	12	9,02			
Cor da pele							
Branca	20	19,8	37	27,82			0,485
Preta	18	17,82	28	21,05			
Parda	6	5,94	4	3,00			
Outras	54	53,46	61	45,86			
Ignorado	3	2,97	3	2,25			
Estado civil							
Solteiro	81	80,20	111	83,46			0,521
Casado	20	19,80	22	16,54			
Classe econômica ^c							
A,B	38	37,62	59	44,36			0,216
C	53	52,47	55	41,35			
D,E	10	9,90	19	14,28			
Fuma							
Sim	34	33,67	29	21,80			0,043 *
Não	67	66,33	104	78,20			
Uso de álcool último mês							
Não	26	25,74	40	30,07			0,465
Sim	75	74,25	93	69,92			
Frequência consumo álcool							
Nunca	26	25,74	40	30,07			0,798
1 vez por mês	26	25,74	33	24,81			
2-4 vezes por mês	38	37,62	46	34,59			
2-3 vezes por semana	9	8,91	12	9,02			
4 vezes por semana	1	0,99	0	0			
5 ou mais vezes por semana	1	0,99	2	1,51			
Dose diária de álcool ^d							
0 a 1	24	23,76	32	24,06			0,023 *
2 ou 3	16	15,84	20	15,04			
4 ou 5	11	10,89	20	15,04			
6 ou 7	16	15,84	4	3,00			
8 ou mais	8	7,92	16	12,03			
Ignorado	26	25,74	41	30,83			
Comorbidade ^e							
Não	85	84,15	105	78,94			0,309
Sim	16	15,84	28	21,05			
Uso de drogas ilícitas							
Não	47	46,53	68	51,12			0,486
Sim	54	53,46	65	48,87			
Adesão TARV ^f							
Não	12	11,88	22	16,54			0,312
Sim	89	88,11	111	83,46			

* Estatisticamente significativo a 5%.

^a DTG: esquema terapêutico antirretroviral contendo dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg.

^b EFV: esquema terapêutico antirretroviral contendo efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg.

^c classe econômica foi mensurada por meio dos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Classe A, B (alta); classe C (intermediária); classe D, E (baixa).

^d Dose diária de álcool = representa o número de dose de bebida alcóolica, consumida diariamente pelo entrevistado.

^e Comorbidades registradas na primeira consulta (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, ansiedade/depressão ou outra).

^f Adesão: a pessoa deixou de tomar antirretroviral nos últimos 15 dias? Sim: não aderente. Não: aderente.

Fonte: Os autores.

Ao analisar a população acompanhada neste estudo, 101 (43,2%) pessoas iniciaram TARV com o esquema antirretroviral dolutegravir (DTG) 50mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg, com idade média de 34,08 anos (DP=10,65), com carga viral média de 187435 cópias/mL (DP=812867) e contagem de linfócitos TCD4 média de 422,30 células/mm³ (DP=290,4).

Para o esquema de TARV efavirenz (EFV) 600mg + lamivudina (3TC) 300mg + tenofovir (TDF) 300mg foram 133 (56,8%) pessoas com idade média de 33,35 anos (DP=10,18), o que indica uma população jovem; com carga viral média de 136913 cópias/mL (DP=295480) e contagem de linfócitos TCD4 média de 378,9 células/mm³ (DP=269,4), indicando que as pessoas não haviam iniciado TARV.

Os homens foram a maioria da população estudada nos esquemas contendo DTG ou EFV, representando 84,16% e 84,96%, respectivamente. Ademais, cerca de 80% das pessoas declararam-se como solteiras e aproximadamente 50% possuem cor de pele declarada como outras e pertencem às classes econômicas A, B e C. As características dessa população foram semelhantes a de outros estudos e boletins epidemiológicos, sendo a maioria de indivíduos do sexo masculino, jovens, cor de pele não branca, consumidores de álcool no último mês e com adesão ao esquema da TARV (Brasil, 2018a; Minas Gerais, 2018).

O teste estatístico Qui-Quadrado mostrou que os dois grupos terapêuticos são homogêneos na maioria de suas características, exceto para as variáveis uso de tabaco (cigarro) com p-valor 0,043 e dose diária de álcool com p-valor 0,023. A maioria das pessoas não fumavam, correspondendo 66,33% e 78,20% em cada esquema de TARV estudado. Em relação ao consumo de álcool no último mês, também foram observados números elevados, tanto para os indivíduos em uso de DTG (74,25%) quanto para os indivíduos em uso de EFV (69,92%). Aproximadamente 60% dos indivíduos analisados informaram consumir álcool na frequência de 1 a 4 vezes por mês. No que diz respeito à dose diária, 23,75% consumiram de 6 a 8 doses no grupo DTG e 30,08% consumiram de 2 a 5 doses no grupo EFV.

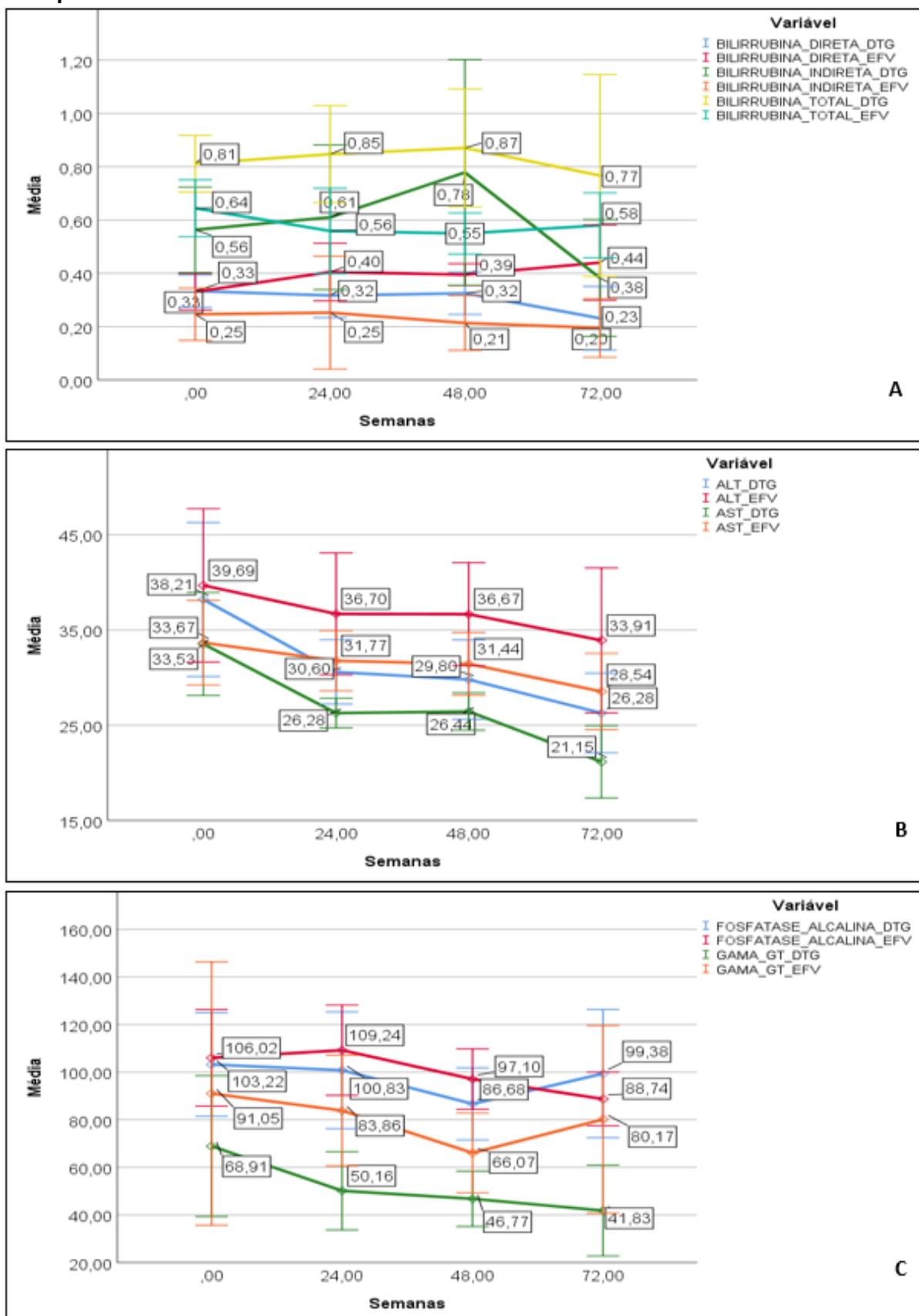
Estudos apontaram que o consumo de álcool e o tabagismo têm efeitos aditivos sobre a elevação das enzimas hepáticas (Kimm et al., 2010; Wannamethee & Shaper, 2010; Park et al., 2013), especialmente quando uma anormalidade metabólica está presente (Park et al. 2013). Outro estudo apontou que fumar pode aumentar os efeitos do álcool na lesão das células hepáticas em pessoas etilistas (Wannamethee & Shaper, 2010). O uso de substâncias de abuso em pessoas com HIV causa uma redução na adesão à TARV e compromete os efeitos benéficos da TARV na redução da carga viral (Vagenas et al., 2015; Williams et al., 2019; Anyanwu et al., 2021).

No presente trabalho, cerca de 80% das pessoas estudadas por esta coorte não apresentavam comorbidades. Esses achados corroboram com os estudos de Woldu et al. (2014) e Shiferaw et al. (2016), mostrando que a ausência de doenças de base ou comorbidades e o concomitante não uso de outros medicamentos estão diretamente relacionados a um menor risco de desenvolver eventos relacionados à hepatotoxicidade.

A maioria das pessoas apresentaram adesão à TARV, não deixando de tomar os medicamentos nos últimos 15 dias, o que representa 88,11% para o esquema DTG e 83,45% para o esquema EFV. A adesão não adequada à TARV ainda é o principal risco de falhas virológicas e imunológicas, prejudicando o quadro clínico e dificultando a tomada de decisão médica. Essas falhas virológicas podem ocorrer como resultado da resistência aos medicamentos, levando à necessidade de mudar os esquemas de primeira linha para esquemas de segunda linha, que são mais caros e menos disponíveis para pessoas em países com recursos financeiros limitados e para o Sistema Único de Saúde (Woldu et al., 2014; Alghamdi et al., 2016; Shiferaw et al., 2016; Brasil, 2018).

A alteração nos analitos utilizados para prática clínica como marcadores da função hepática, pode ser resultado da injúria direta dos fármacos ou seus metabólitos sobre os hepatócitos, mas também pode ser resultado da lesão ocasionada pela ação direta do vírus HIV e ao processo inflamatório, além da combinação de todos estes fatores (Oikonomou et al., 2019; Cai et al., 2019; Lucien et al., 2010). A OMS recomenda tratar a infecção pelo HIV usando TARV e monitorar os parâmetros laboratoriais, para reduzir o risco de desenvolver toxicidade devido ao tratamento contínuo contra o HIV. Portanto, o manejo da toxicidade relacionada ao uso da TARV torna-se uma necessidade no cuidado e tratamento do HIV/aids (Gebremicael et al., 2021). Na figura 2 está apresentada a variação média e desvio padrão dos exames laboratoriais estudados em função do tempo de acompanhamento.

Figura 2 - Variação média dos exames de função hepática em relação ao tempo de acompanhamento



Fonte: Os autores

Para ambos os esquemas de TARV, os valores de bilirrubina total (BT) apresentaram valores médios em 72 semanas menores que os do tempo pré TARV, permanecendo dentro dos valores de referência da BT, isto é, menor que 1,0 mg/dL (figura 2A).

Os valores da bilirrubina indireta (BI) para o grupo terapêutico EFV variou pouco durante todo o período estudado, iniciando com valor médio 0,25 mg/dL e chegando a 0,20 mg/dL em 72 semanas. Em contrapartida, a fração da BI no grupo DTG apresentou média inicial de 0,56 mg/dL, apresentando elevação em 48 semanas para 0,78 mg/dL e reduzindo para 0,38 mg/dL em 72 semanas de uso da TARV. Todos esses valores permaneceram dentro do valor de referência para a BI, sendo $\leq 0,8$ mg/dL (figura 2A). Sabe-se que o aumento transitório na concentração de BI em pessoas usando DTG é um resultado bioquímico comum, uma vez que o DTG é metabolizado pela enzima glicuronosil transferase na via da uridina difosfato (UDP). Essa enzima é responsável pela glicuronidação de vários compostos, inclusive da bilirrubina, havendo uma competição entre substratos e resultando em maior concentração da BI (Chen et al., 2014).

A fração da bilirrubina direta (BD) para o grupo DTG apresentou valor médio inicial de 0,33 mg/dL e reduziu para 0,23 mg/dL em 72 semanas de TARV, ficando acima do valor de referência ($< 0,20$ mg/dL). Um comportamento diferente foi observado para o grupo usando EFV, no qual a BD aumentou de 0,33 mg/dL para 0,44 mg/dL após 72 semanas, ou seja, a média atingiu mais que duas vezes o valor de referência (figura 2A). Esse aumento pode ser resultado da conhecida hepatotoxicidade do EFV, podendo desencadear colestase hepática e comprometendo o fluxo de bile no fígado. Isso prejudica o fluxo fisiológico normal da fração da BD para a vesícula biliar e sua consequente drenagem para o duodeno. Dessa maneira, a BD permanece por mais tempo no fígado e acaba sendo difundida para a circulação sanguínea (Yimer et al., 2014; Patil et al., 2015; Sonderup et al., 2016).

Na figura 2B encontram-se os valores médios dos exames das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP) para os dois tratamentos, sendo que todos os valores médios permaneceram dentro dos valores de referência. As quatro curvas apresentam comportamento semelhante, com valores mais elevados no tempo basal e redução nos tempos 24, 48 e 72 semanas. Isso mostrou que o uso da TARV reduziu os valores das transaminases na população estudada. Outros estudos corroboram com os achados deste trabalho, mostrando que a redução observada para as transaminases após a TARV pode ser decorrente da diminuição da carga viral e do controle da infecção sistêmica pelo HIV. (Ejilemele et al., 2007; Wood et al. 2017; Tesfa et al., 2019).

A infecção pelo vírus HIV não tratada e uma elevada carga viral podem ocasionar um aumento nos níveis das transaminases hepáticas, devido a ação direta do vírus nas células hepáticas e ao processo inflamatório sistêmico. Em muitos casos a atividade anormal das transaminases ocorre de forma assintomática e é uma consequência da infecção pelo HIV, sendo necessário tratar a infecção pelo HIV, objetivando reduzir a carga viral e normalizar os índices das transaminases (Kim et al., 2008; Wood et al., 2021). Outros estudos mostraram correlação entre a carga viral do

HIV e o grau de elevação das enzimas hepáticas, sendo observado uma redução dos níveis das transaminases à medida que a viremia diminui (Mata-Marín et al. 2009; Dusingize et al. 2015; Alghamdi et al. 2016).

Em estudo realizado em 2021 na Etiópia, os autores compararam indivíduos virgens de TARV com aqueles em uso de TARV e concluíram que elevação das transaminases hepáticas é maior no grupo virgem de TARV, devido à infecção viral, baixa contagem de linfócitos TCD4, além de infecções oportunistas serem menores nos indivíduos em uso de TARV. Além do mais, a presença de comorbidades preexistentes e seu tratamento pode levar a interações medicamentosas, ocasionando hepatotoxicidade medicamentosa e consequente elevação nas transaminases e demais marcadores de lesão hepática (Kalyesubula et al., 2011; Gebremicael et al., 2021).

No gráfico na Figura 2C estão apresentadas as variações na média para os exames fosfatase alcalina (FAL) e gama glumamil transferase (GGT). Os resultados médios para FAL nos dois esquemas terapêuticos estudados são muito próximos no tempo basal, porém, ao final do tempo de seguimento de 72 semanas, o grupo usando DTG apresentou aumento na média de 10,64 UI/L. Estudos realizados por outros autores mostram que a elevação discreta nas enzimas geralmente é transitória e não necessita interrupção no tratamento. No entanto, se houver toxicidade grave (elevação > 5 vezes o limite superior da normalidade) ou se a pessoa apresentar sintomas graves, sugere-se trocar o tratamento (Martins et al., 2020; Wood et al., 2021). Em nosso estudo, o aumento da FAL foi discreto e permaneceu dentro do valor de referência (65 a 300 UI/L), sem indicar necessidade em mudar esquema de TARV.

No estudo de Anyanwu et al. (2021) encontrou-se aumento nas enzimas FAL, AST e ALT, estando associado ao uso de álcool, tabaco e/ou drogas ilícitas. Nosso estudo contrasta em características populacionais, pois em nossa população 66,33% (grupo DTG) que iniciaram TARV e 78,20% (grupo EFV) não fumavam. Aproximadamente 70% usaram álcool no último mês, sendo 51,48 e 54,88 até uma vez ao mês, respectivamente.

No caso do exame GGT, os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG apresentavam valor médio de 68,91 UI/L, superior ao valor de referência (11 a 50 UI/L). Após transcorrido 72 semanas em uso da TARV, o valor médio para essa enzima reduziu para 41,83 UI/L, dentro do valor de referência.

Ademais, os indivíduos iniciando TARV com EFV apresentaram média inicial de 91,05 UI/L e, ao final do tempo de acompanhamento em 72 semanas, houve redução para 80,17 UI/L, conforme a Figura 2C. A média dos valores basais de GGT foram superiores ao valor de referência (11 a 50 UI/L) durante todo o seguimento. Ao final do acompanhamento, a média de GGT para EFV manteve-se acima do valor de referência. Outros estudos explicam que essa elevação na GGT pode estar relacionada ao uso prévio de bebidas alcoólicas e também pela utilização de TARV contendo EFV, um medicamento conhecido por sua toxicidade hepática e indução enzimática (Silva et al., 2021; Segamwenge et al., 2018; Agência Europeia de Medicamentos, 2012; Telli et al., 2016).

A elevada concentração da enzima GGT observada em pessoas com alta viremia também pode ser explicada devido à inflamação direta dos hepatócitos pelo HIV, indução de apoptose, disfunção mitocondrial e alteração da permeabilidade da membrana mitocondrial estimulando uma resposta inflamatória. Após iniciado o tratamento medicamentoso, há vários benefícios para o indivíduo como: diminuição da carga viral, melhora do quadro clínico, reconstituição imunológica e redução no risco de infecções oportunistas durante a infecção pelo HIV. Dentro desse contexto, observa-se também um resultado benéfico de redução na concentração das enzimas hepáticas, por exemplo, a GGT (Gil et al., 2007; Lucien et al., 2010; Shiferaw et al., 2016).

Nossos resultados observados para uso de TARV com DTG endossam os dados do estudo realizado por Gil et al. 2007, que descrevem a diminuição na concentração da enzima GGT como resultado de boa tolerância a TARV. Além disso, outras características da população contribuíram com tais resultados, como: ausência de coinfeção pelo vírus da hepatite C e/ou vírus da hepatite B, população jovem, não consumir de álcool em grande quantidade e não utilizar drogas ilícitas. Para verificar se existiam diferenças estatisticamente significantes entre as variâncias dos resultados dos exames em função do tempo de seguimento na coorte, calculou-se a variância do resultado de cada exame nos tempos: basal (pré TARV), 24, 48 e 72 semanas. Na tabela 2 encontram-se os resultados dos exames laboratoriais da função hepática, estratificados por esquema terapêutico, número de resultados de exames disponíveis, DP, variância, intervalo de confiança (IC) e p-valor para o teste de Bonett, comparando a variância dos resultados de exames entre os dois diferentes esquemas terapêuticos estudados. O número total de exames foi diferente para cada analito, sendo em maior quantidade para as pessoas no esquema EFV (56,84%).

Tabela 2 - Teste de Bonett comparando a variância entre os grupos DTG e EFV, nível de significância estatística de 5%

Bilirrubina Total					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	119	0,482	0,233	0,363; 0,651	0,436
EFV	151	0,402	0,161	0,279; 0,585	
Bilirrubina Direta					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	73	0,162	0,026	0,144; 0,188	0,506
EFV	88	0,213	0,045	0,119; 0,045	
Bilirrubina Indireta					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	73	0,542	0,294	0,401; 0,755	0,051
EFV	90	0,346	0,120	0,208; 0,588	
AST/TGO					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	262	17,039	290,344	11,162; 26,207	0,244
EFV	395	19,935	19,935	15,573; 25,646	
ALT/TGP					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	268	26,888	722,959	15,987; 45,556	0,137
EFV	393	36,714	1347,927	26,534; 50,863	
Gama GT					
TARV	Resultados de exame	Desvio padrão	Variância	IC 95%	p-valor Bonett
DTG	143	77,544	6013,136	47,541; 128,242	0,058
EFV	249	116,800	13642,190	88,493; 155,383	

TARV	Resultados de exame	Fosfatase Alcalina		IC 95%	p-valor Bonett
		Desvio padrão	Variância		
DTG	98	57,976	3361,210	38,712; 88,595	0,709
EFV	164	64,171	4117,973	46,434; 89,757	

Fonte: Os autores

A análise dos exames de bilirrubina total, direta e indireta, AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina, utilizando o teste de Bonett, mostrou não haver diferença estatística para as variâncias, indicando que os dois esquemas terapêuticos estudados (dolutegravir 50mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg e efavirenz 600mg + lamivudina 300mg + tenofovir 300mg) são seguros e, portanto, não acarretaram em alterações em exames laboratoriais usados como marcadores de função hepática. De acordo com a literatura, os antirretrovirais em uso atualmente proporcionam maior potência e segurança para as PVHIV (Wu et al., 2017). Além disso, os medicamentos antirretrovirais mais recentes são frequentemente bem tolerados, se comparados àqueles inicialmente usados nos estágios iniciais da epidemia de HIV, nas décadas de 1980 e 1990. Portanto, os antirretrovirais usados na atualidade como esquemas de primeira linha, como o DTG, apresentam potente atividade antiviral e perfil de segurança favorável (Wu et al., 2017; Otto et al., 2021).

Objetivando realizar comparações entre as médias das diferenças para os resultados dos exames nos períodos 24, 48 e 72 semanas em relação ao período basal (para os grupos DTG e EFV) foi utilizado o teste de Dunnett. Cada resultado de exame no tempo 24, 48 e/ou 72 semanas foi subtraído do valor basal, obtendo assim a diferença do resultado entre os dois tempos, em valor absoluto. Após obter essa diferença, calculou-se a média para os indivíduos em uso de DTG e EFV e essas médias foram comparadas usando o teste estatístico de Dunnett. Os resultados dessa análise encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Teste de comparações múltiplas de Dunnett comparando a diferença das médias dos exames entre o grupo DTG e EFV, nível de significância estatística de 5%

	Bilirrubina Total	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
0,0405	-0,1311; 0,2122	0,641
	Bilirrubina Direta	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
0,0338	-0,0429; 0,1106	0,381
	Bilirrubina Indireta	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
0,029	-0,209; 0,267	0,807
	AST/TGO	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
2,76	-3,10; 8,61	0,355
	ALT/TGP	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
7,65	-3,46; 18,76	0,176
	Gama GT	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
7,7	-26,1; 41,5	0,652
	Fosfatase Alcalina	
Médias das diferenças	IC 95%	p-valor Dunnett
-9,0	-31,0; 12,9	0,415

Fonte: Os autores

Verificou-se não existir diferença com significância estatística entre as médias para as diferenças dos resultados dos exames entre os indivíduos em uso de TARV com DTG ou EFV. Esse achado endossa o encontrado pelo teste de Bonett e contribui para concluir que usar esquema terapêutico com DTG ou EFV demonstrou não prejudicar a função hepática. Assim, nossos achados corroboram com dados da literatura, indicando que os esquemas de TARV de primeira linha são seguros, bem tolerados e não causam elevações nas enzimáticas hepáticas (Brasil, 2018; Anyanwu et al., 2021).

4. Conclusão

A partir dos resultados obtidos nesse estudo, conclui-se que o uso dos esquemas terapêuticos contendo DTG ou EFV para controle da infecção pelo HIV no Brasil são seguros, quanto aos exames marcadores de função hepática (bilirrubina total, direta e indireta, AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina).

Mesmo não verificando diferenças estatísticas entre os dois esquemas terapêuticos e ambos terem demonstrado segurança ao se analisar a variação nos resultados dos exames hepáticos, é preciso monitorar periodicamente a função hepática, pois o fígado é o principal órgão metabolizador do corpo humano e sua função e integridade bioquímica devem estar preservadas. A realização dos exames laboratoriais possibilita identificar toxicidade relacionada com o uso da TARV e caso presente, modificações no esquema terapêutico podem ser realizadas para melhorar a segurança ao usuário, bem como a sua qualidade de vida.

As limitações do presente estudo incluíram a presença de dados faltantes para os exames laboratoriais e a diminuição no número de exames realizados ao longo de tempo de acompanhamento. Essa perda de segmento ao longo do período estudado prejudicou o monitoramento laboratorial e dificultou as análises estatísticas.

Como pontos fortes, ressalta-se ineditismo do estudo em analisar o impacto do EFV ou DTG nos exames marcadores de função hepática no Brasil, a elevada qualidade da coleta de dados pela equipe qualificada, estudo de vida real, comparando dois esquemas antirretrovirais para controle da infecção pelo HIV amplamente usados no Brasil e em outros países pelo mundo.

Agradecimentos

Agradecimento especial a todos os pacientes que gentilmente aceitaram participar do estudo.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências

Agência Europeia De Medicamentos – EMA. (2012). *Anexo I*: resumo das características do medicamento – Efavirenz. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121025124790/anx_124790_pt.pdf. Acesso em: 08 jun. 2022.

Alghamdi, S., Alrbiaan, A., Alaraj, A., Alhurajji, A., Alghamdi, M., & Alrajhi, A. (2016). Elevated alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis B or

C virus coinfection. *Annals of Saudi Medicine*, 36(4), 288–291.
<https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.288>

Anyanwu, C. F., JohnBull, T. O., Usman, I. M., Aigbogun, E. O. J., Ochai, J., Qasem, A. H., Alkhayyat, S. S., Alexiou, A., & Batiha, G. E. S. (2021). Substance Use, Highly Active Antiretroviral Therapy, and Liver Enzymes: Evidence From a Cross-Sectional Study of HIV-Infected Adult Patients Without Comorbidities on HAART in the University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Frontier in Reproductive Health*, 3(1), 1-12.
<https://doi.org/10.3389/frph.2021.664080>

Brasil (2018). *Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Ministério da Saúde.

Brasil (2018a). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes*. Ministério da Saúde.

Cai, J., Osikowicz, M., & Sebastiani, G. (2019). Clinical significance of liver transaminases in HIV-infected patients. *AIDS*, 33(8), 1267–1282.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002233>

Chen, S., St Jean, P., Borland, J., Song, I., Yeo, A. J., Piscitelli, S., & Rubio, J. P. (2014). Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics*, 15(1), 9-16. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.190>

Cysne, A. C., Torga, E. D. G. C., Luzia, E. L., Lemos, L. M. C., Souza, L. M. S., Rocha, M. A. P., Siqueira, S. B., & Resende, S. E (2016). *Manual de Exames Laboratoriais da rede SUS-BH*. 1 ed. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.

Dusingize, J. C., Hoover, D. R., Shi, Q., Mutimura, E., Rudakemwa, E., Ndacyayisenga, V., Gakindi, L., Mulvihill, M., Sinayobye, J. D., Musabeyezu, E., & Anastos, K. (2015). Association of Abnormal Liver Function Parameters with HIV Serostatus and CD4 Count in Antiretroviral-Naive Rwandan Women. *AIDS Research And Human Retroviruses*, 31(7), 723–730. <https://doi.org/10.1089/AID.2014.0170>

Ejilemele, A. A., Nwauche, C. A., & Ejele, O. A. (2007). Pattern of abnormal liver enzymes in HIV patients presenting at a Nigerian Tertiary Hospital. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 14(4), 306–309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18163139/>

Gebremicael, G., Tola, H. H., Gebreegziaxier, A., & Kassa, D. (2021). Incidence of Hepatotoxicity and Factors Associated During Highly Active Antiretroviral Therapy in People Living with HIV in Ethiopia: A Prospective Cohort Study. *HIV/AIDS*, 13(1), 329–336. <https://doi.org/10.2147/HIV.S283076>

Gil, A. C. M., Lorenzetti, R., Mendes, G. B., Morcillo, A. M., Toro, A. A. D. C., Silva, M. T. N. D., & Vilela, M. M. D. S. (2007). Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *Sao Paulo Medical Journal*, 125(1), 205-209.

Kalyesubula, R., Kagimu, M., Opio, K. C., Kiguba, R., Semitala, C. F., Schlech, W. F., & Katabira, E. T. (2011). Hepatotoxicity from first line antiretroviral therapy: an experience from a resource limited setting. *African Health Sciences*, 11(1), 16–23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572852/>

- Kimm, H., Kim, S., & Jee, S. H. (2010). The independent effects of cigarette smoking, alcohol consumption, and serum aspartate aminotransferase on the alanine aminotransferase ratio in Korean men for the risk for esophageal cancer. *Yonsei Medical Journal*, 51(3), 310–317. <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.3.310>
- Kim, W. R., Flamm, S. L., Di Bisceglie, A. M., Bodenheimer, H. C., & Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver Disease (2008). Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*, 47(4), 1363–1370. <https://doi.org/10.1002/hep.22109>
- Kontorinis, N., & Dieterich, D. (2003). Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Reviews*, 5(1), 36–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875106/>
- Lucien, K., Clement, A., Fon, N., Weledji, P., & Ndikvu, C. (2010). The effects of antiretroviral treatment on liver function enzymes among HIV-infected out patients attending the central hospital of Yaounde, Cameroon. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 11(3), 174–178. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v11i3.57777>
- Martins, A. C. M., Oliveira, E. B., Roman, R (2020). *TeleCondutas: HIV: acompanhamento e tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS na Atenção Primária à Saúde: versão digital 2020*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. <https://www.ufrgs.br/telessauders/teleconsultoria/0800-644-6543/#telecondutas-0800>.
- Mata-Marín, J. A., Gaytán-Martínez, J., Grados-Chavarría, B. H., Fuentes-Allen, J. L., Arroyo-Anduiza, C. I., & Alfaro-Mejía, A. (2009). Correlation between HIV viral load and aminotransferases as liver damage markers in HIV infected naive patients: a concordance cross-sectional study. *Virology Journal*, 6(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-181>
- 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>
- Minas Gerais (2018). *Boletim epidemiológico mineiro: análise epidemiológica de HIV/aids. Panorama do ano de 2017*. Secretaria Estadual de Saúde.
- Mulu, W., Gidey, B., Chernet, A., Alem, G., & Abera, B. (2013). Hepatotoxicity and associated risk factors in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahirdar, Ethiopia. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 23(3), 217–226. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v23i3.4>
- Oikonomou, K. G., Tsai, E., Sarpel, D., & Dieterich, D. T. (2019). Liver Disease in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinics in Liver Disease*, 23(2), 309–329. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.011>
- Otto, A. O., Rivera, C. G., Zeuli, J. D., & Temesgen, Z. (2021). Hepatotoxicity of Contemporary Antiretroviral Drugs: A Review and Evaluation of Published Clinical Data. *Cells*, 10(5), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cells10051263>

Park, E. Y., Lim, M. K., Oh, J. K., Cho, H., Bae, M. J., Yun, E. H., Kim, D. I., & Shin, H. R. (2013). Independent and supra-additive effects of alcohol consumption, cigarette smoking, and metabolic syndrome on the elevation of serum liver enzyme levels. *PLoS One*, 8(5), e63439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063439>

Segamwenge, I. L., & Bernard, M. K. (2018). Acute Liver Failure among Patients on Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy. *Case Reports in Hepatology*, 2018(1), 1-5. <https://doi.org/10.1155/2018/1270716>

Silva, K. M. M.; Neves, R. A.; & Costa, S. H. N. (2021). Prevalência de alterações da gama-glutamil transferase e hematológicas em indivíduos que relataram uso de álcool. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. 7(17), 23-30. <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/86/53>

Shiferaw, M. B., Tulu, K. T., Zegeye, A. M., & Wubante, A. A. (2016). Liver Enzymes Abnormalities among Highly Active Antiretroviral Therapy Experienced and HAART Naïve HIV-1 Infected Patients at Debre Tabor Hospital, North West Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *AIDS Research and Treatment*, 2016, 1985452. <https://doi.org/10.1155/2016/1985452>

Teixeira, L. S., Ceccato, M. G. B., Carvalho, W. S., Costa, J. O., Bonolo, F. P., Mendes, J. C., & Silveira, M. R. (2020). Prevalência e fatores associados ao tabagismo em pessoas vivendo com HIV em tratamento. *Revista de Saúde Pública*, 54(1), 01-13. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001828>

Telli, E. M. R. P.; Frigeri, M.; & Mello, S. R. (2016). Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Santa Catarina, 48(3), 245-52.

Tesfa, E., Siefu, D., Belayneh, Y., & Mekonnen, Z. (2019). Liver enzyme elevation in patients taking HAART compared with treatment naïve controls at Debre Berhan Referral Hospital: a comparative cross-sectional study, Northeast Ethiopia. *BMC Research Notes*, 12(1), 714. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4748-4>

Wannamethee, S. G., & Shaper, A. G. (2010). Cigarette smoking and serum liver enzymes: the role of alcohol and inflammation. *Annals of clinical biochemistry*, 47(4), 321–326. <https://doi.org/10.1258/acb.2010.009303>

Woldu, M. A., Getaneh, H. D., Lenjisa, J. L., Tegegn, G. T., Umata, G. T., & Ayano, H. D. (2014). The Risk of Hepatotoxicity Associated with HAART/Anti-Tb Co-Treatment: A Case Control Study in a Central Ethiopian Referral Hospital. *Family Medicine and Medical Science Research*, 3(3), 1-6. <http://dx.doi.org/10.4172/2327-4972.1000129>

Wood, S., Byrne, M., Deiss, R., Okulicz, J., O'Bryan, T., Schofield, C., & Ganesan, A. (2017). The incidence and risk factors associated with chronic liver enzyme elevation (cLEE) in HIV-monoinfected persons. *In Open Forum Infectious Diseases*, 4(1), 220-221. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.450>

Wood, S., Won, S. H., Hsieh, H. C., Lalani, T., Kronmann, K., Maves, R. C., Utz, G., Schofield, C., Colombo, R. E., Okulicz, J. F., Blaylock, J., Agan, B. K., & Ganesan, A. (2021). Risk Factors Associated With Chronic Liver Enzyme Elevation in Persons With

HIV Without Hepatitis B or C Coinfection in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(3), ofab076. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab076>

Wu, P. Y., Cheng, C. Y., Liu, C. E., Lee, Y. C., Yang, C. J., Tsai, M. S., Cheng, S. H., Lin, S. P., Lin, D. Y., Wang, N. C., Lee, Y. C., Sun, H. Y., Tang, H. J., & Hung, C. C. (2017). Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naïve HIV-positive patients receiving non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan. *PloS One*, 12(2), e0171596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171596>