

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**Betânia Maira Pontelo**

**PERFIL DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM A TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV EM UM SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE - 2015-2016**

Belo Horizonte  
2017

**BETÂNIA MAIRA PONTELO**

**PERFIL DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM A TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL EM PESSOA VIVENDO COM HIV EM UM SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE - 2015-2016**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical.

**Orientador:** Prof. Dr. Unai Tupinambás

**Coorientadores:** Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

Belo Horizonte  
2017

P814p Pontelo, Betânia Maira.  
Perfil das interações medicamentosas com a terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV em um serviço de referência de Belo Horizonte - 2015-2016 [manuscrito]. / Betânia Maira Pontelo. -- Belo Horizonte: 2019. 112f.: il.  
Orientador (a): Unai Tupinambás.  
Coorientador (a): Dirceu Bartolomeu Greco.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Interações de Medicamentos. 2. HIV. 3. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 4. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 5. Polimedicação. 6. Prevenção Quaternária. 7. Dissertação Acadêmica. I. Tupinambás, Unai. II. Greco, Dirceu Bartolomeu. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 503.2

Bibliotecária responsável: Fabiene Letizia Alves Furtado CRB-6/2745



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**REITOR**

Professor Jaime Arturo Ramírez

**PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Professor Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Professor Tarcizo Afonso Nunes

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

Professora Valéria Maria Augusto

**COORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Professor Luiz Armando Cunha de Marco

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Professor Eduardo Antônio Ferraz Coelho

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Professor Vandack Alencar Nobre Júnior

Professor Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Professora Denise Utsch Gonçalves

Professor Unai Tupinambás

**Representante discente**

Beatriz Cristina Silveira Sales



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E  
MEDICINA TROPICAL

UFMG

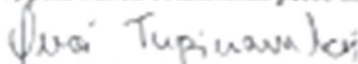
## FOLHA DE APROVAÇÃO

"Perfil das interações medicamentosas com a terapia antirretroviral em  
pacientes vivendo com HIV e Aids em um serviço de referência de Belo  
Horizonte - 2015-2016"

**BETÂNIA MAIRA PONTELO**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para  
obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 24 de agosto de 2017, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Utaí Tupinambá - Orientador  
UFMG

  
Prof. Dirceu Barcellos Greco - Coorientador  
UFMG

  
Dr. Márcia Rodrigues Westin  
HC-UFMG

  
Prof. Márcio de Matos Coelho  
UFMG

Belo Horizonte, 24 de agosto de 2017.

*Dedico esta Dissertação*

*ao meu noivo Samuel, que compartilhou  
comigo todos seus conhecimentos e  
mostrou apoio incondicional ao meu  
crescimento profissional.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos participantes da pesquisa que compartilharam comigo suas experiências pessoais.

Ao Doutor Unaí Tupinambás pelo ensino, confiança, sabedoria, paciência e estímulo ao longo dos anos de nossa convivência. Obrigada pelos ensinamentos, pela orientação e pela compreensão das minhas dificuldades.

Ao Doutor Dirceu Greco, pelo exemplo de ética e dedicação, pela orientação, disponibilidade e carinho. Obrigada por compartilhar comigo seus conhecimentos.

Aos meus pais pelo incentivo, pela paciência, pelo apoio incondicional e pela compreensão.

À minha grande irmã e amiga Thaís por sempre estar ao meu lado.

À Cinthia, grande incentivadora e amiga.

Aos colegas do Centro de Treinamento e Referência Orestes Diniz por contribuírem com minha pesquisa não hesitando em me ajudar a qualquer momento, em especial a mestre e amiga Maria Camilo por ter colaborado de forma essencial com o meu trabalho.

Aos alunos de iniciação científica pela convivência e contribuição para que esse trabalho fosse executado.

*“A diferença entre uma pessoa de sucesso e as outras não é falta de força, nem a falta de conhecimento, mas particularmente a falta de determinação.”*

*— Vince Lombardi*



## RESUMO

Atualmente, a infecção pelo HIV é considerada uma condição crônica, com grande aumento da sobrevivência daqueles em tratamento adequado e com isto facilitando o aparecimento de outras comorbidades com possível risco de ocorrer polifarmácia. As interações medicamentosas devem ser consideradas como fator preocupante devido à polifarmácia e ao perfil dessas interações, bem como suas consequências nas pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Os objetivos desse estudo foram verificar o perfil dessas interações, avaliar sua prevalência com a terapia antirretroviral (TARV) e classificá-las de acordo com o potencial para interações significativas ou não em PVHIV, baseado no banco de dados da Universidade de Liverpool. Entre o período de junho de 2015 a julho de 2016, PVHIV, cadastradas em um serviço de referência de Belo Horizonte, foram investigadas quanto a presença de interações com a TARV e outros medicamentos em uso. Foram estudados 304 pacientes e a prevalência de interações medicamentosas encontrada foi de 50%. Mais da metade da população tinha menos de 50 anos de idade (75%) e era do sexo masculino (66,4%); 37,8% deles se autodeclararam como pardos. Aproximadamente 24% dos participantes estavam em uso de cinco ou mais medicamentos. Pacientes com idade superior a 50 anos apresentaram maior frequência de interações medicamentosas dos antirretrovirais (ARV) com outros medicamentos, em comparação com os pacientes mais jovens ( $p = 0,005$ ). Não foi encontrada relação entre o número de interações medicamentosas e a efetividade da TARV. Em análise univariada, ter idade acima de 50 anos se associou ao aumento de interações medicamentosas com a TARV (OR = 1,028, IC 95% 1,008-1049,  $p = 0,003$ ). Em análise multivariada utilizar maior número de medicamentos (OR = 1,129, IC 95% = 1.111-1.147;  $p = 0,001$ ) e utilizar esquema estruturado com inibidor de protease (IP) (OR = 1,101, IC 95% = 1,004-1,209;  $p = 0,04$ ) se associou ao aumento destas interações. Este foi o primeiro estudo a avaliar o impacto das interações medicamentosas em PVHIV no Brasil. A maior frequência de interações medicamentosas em pacientes acima de 50 anos sugere há relação entre o envelhecimento da população e o risco da polifarmácia, levando a interações clinicamente significativas, bem como possível impacto na efetividade da resposta terapêutica. O risco dessas interações foi maior com esquema antirretroviral estruturado com IP. Esse diagnóstico é fundamental para incorporação de medidas preventivas e para o aumento da segurança medicamentosa para as PVHIV.

**Palavras-chave:** Interações medicamentosas, HIV/Aids, terapia antirretroviral, vírus da imunodeficiência humana, polifarmácia, prevenção quaternária.

## ABSTRACT

HIV infection may be considered a chronic condition for people living with HIV (PLWH) with access to antiretrovirals (ARVs) and this has effectively increased survival. In the same token this has also facilitated the emergence of other comorbidities, increasing the risk for drug interactions (DIs) and polypharmacy. The profile of these interactions, as well as their consequences in PLWH are still not completely elucidated. The objectives of this study included the description of the profile of these interactions, their prevalence and their classification accordingly to the potential for significant or non-significant DIs. From June 2015 to July 2016, PLWH, on follow-up in an Infectious Diseases Referral Center in Belo Horizonte, Brazil have been investigated for the presence of DIs. A total of 304 patients were included and the majority (75%) had less than 50 years of age, were male (66.4%) and 37.8% were self-defined as brown skinned. Approximately 24% were on five or more medications and half of them presented with DIs. Patients older than 50 years had a higher frequency of ARV DIs with other drugs when compared to younger patients ( $p = 0.002$ ). No relationship was found between the number of DIs and the effectiveness of ARV. As expected, the higher the number of non-HIV medications used (OR = 1.129 95%CI 1.004-1.209,  $p = 0.04$ ) was associated with an increase in DIs. The high prevalence of DIs found and the data collected should be useful to establish measures of quaternary prevention and to increase the medication security for PLWH.

**Keywords:** Drug interactions, HIV/AIDS, antiretroviral therapy, human immunodeficiency virus, polypharmacy, quaternary prevention.

## LISTAS DE FIGURAS

Figura 1:	Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2006 a 2015. ....	27
Figura 2:	Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo estado e capital. Brasil, 2015. ....	28
Figura 3:	Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo sexo e razão de sexos, 2006 a 2015. ....	28
Figura 4:	Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo faixa etária e sexo. Brasil 2006 a 2015. ....	29
Figura 5:	Distribuição percentual dos casos de AIDS em homens de 13 anos ou mais segundo categoria do diagnóstico. Brasil, 2006 a 2015. ....	30
Figura 6:	Coeficiente de mortalidade associado a Aids segundo região. ....	30
Figura 7:	Coeficiente de mortalidade padronizado de Aids (por 100 mil habitantes) segundo estado e capital. Brasil, 2006 a 2015. ....	31
Figura 8:	Biotransformação de fármaco. ....	36
Figura 9:	Coleta de dados ....	57
Figura 10:	(a) e (b) Número de outros medicamentos utilizados em pacientes por idade, abaixo de 50 anos e acima ou igual a 50 anos. (a) Cada barra representa a porcentagem de pacientes que utilizam um ou mais fármaco. ....	71
Figura 11:	(a) e (b) Valor de carga viral de acordo com a quantidade de interações medicamentosas entre os ARV e outros medicamentos. (a) Cada barra representa a porcentagem de pacientes que utilizam um ou mais fármacos e o valor do último exame de carga viral realizado pelo paciente. ....	73
Figura 12:	(a) e (b) Valor de linfócitos TCD4 <sup>+</sup> de acordo com a presença ou não de interações medicamentosas entre os ARV e outros medicamentos. (a) Cada barra representa a porcentagem de pacientes que apresentação ou não interações medicamentosas e o valor do último exame Linfócitos TCD4 <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> /ml) realizado pelo paciente. ....	73
Figura 13:	Idade dos participantes. ....	76
Figura 14:	Valor de contagem de linfócitos TCD4 <sup>+</sup> ....	76
Figura 15:	Número de medicamentos coadministrados. ....	77

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Farmácios ARV disponíveis para uso no Brasil .....	32
Tabela 2:	Esquema TARV para PVHIV .....	32
Tabela 3:	Características sociodemográficas e laboratoriais das 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016. ....	64
Tabela 4:	Esquema de TARV utilizados por 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016.....	65
Tabela 5:	Frequência de uso de ARV e de qualquer interação medicamentosa com outros medicamentos nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.....	66
Tabela 6:	Frequência de interações medicamentosas clinicamente significativas ou potenciais entre os ARV e outros medicamentos nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.....	66
Tabela 7:	Frequência de interações medicamentosas por classe de ARV com outros medicamentos segundo dados da literatura nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016 .....	68
Tabela 8:	Frequência de interações medicamentosas por ARV e classes de outros medicamentos segundo dados da literatura nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016. ....	68
Tabela 9:	Frequência de interações medicamentosas clinicamente significativas por classe de ARV nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.....	68
Tabela 10:	Frequência de interações potenciais por ARV nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016. ....	68
Tabela 11:	Frequência de interações potenciais por classe de ARV nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.....	69
Tabela 12:	Prevalência de interações medicamentosas com a TARV em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.....	69
Tabela 13:	Quantidade de interações medicamentosas por idade nas 300 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.....	70
Tabela 14:	Frequência de interações medicamentosas por idade nas 300 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.....	70

Tabela 15: Polifarmácia e número de medicamentos utilizados por 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016 .....	71
Tabela 16: Comparação de diferentes características demográficas e clínicas em pacientes com e sem interações medicamentosas (n = 304) acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016 .....	75

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
APV	amprenavir
ARV	antirretroviral
ATV	atazanavir
ATV/r	atazanavir/ritonavir
AUC	area sob a curva de concentração (do inglês área under the curve)
AZT	zidovudina
BID	duas vezes ao dia (do latim Bis in die)
Cmin	concentração mínima
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTR/DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas Parasitárias
ddl	didanosina
DRV	darunavir
EFV	efavirenz
ETV	etravirina
FPV	fosamprenavir
FPV/r	fosamprenavir/ritonavir
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HC	Hospital das Clínicas
HDL	lipoproteína de alta densidade
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSH	homens que fazem sexo com homens
IC <sub>50</sub>	metade da concentração inibitória máxima
IP	inibidores de protease
IP/r	Inibidores de protease/ritonavir
ITRN	inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MDMA	metilenodioximetanfetamina
MID	uma vez ao dia

NVP	nevirapina
OMP	omeoprazol
OR	<i>Odds Ratio</i>
PBH	Prefeitura de Belo Horizonte
PLWH	<i>people living with HIV</i>
PVHIV	peessoas vivendo com HIV
RAM	reações adversas a medicamentos
RNI	relação normalizada internacional
RTV	ritonavir
SAC	<i>Southern Alberta Clinic</i>
SCIELO	<i>Scientific Electronic Libray Online</i>
Siclom	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
Siscel	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SMSA	Secretaria Municipal de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SQV	saquinavir
SQV/r	saquinavir/ritonavir
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	tenofovir
UDI	usuários de drogas injetáveis
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UGT	uridina-difosfato glicuronosiltransferase

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>25</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b><i>Epidemiologia da infecção pelo HIV no Brasil.....</i></b>	<b>27</b>
<b>1.2</b>	<b><i>Terapia antirretroviral no Brasil .....</i></b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b><i>Interações medicamentosas.....</i></b>	<b>35</b>
3.1.1	Metabolismo de fármacos.....	35
<b>3.2</b>	<b><i>PVHIV e a polifarmácia.....</i></b>	<b>37</b>
<b>3.3</b>	<b><i>Interações medicamentosas com a TARV.....</i></b>	<b>39</b>
3.3.1	Sistematização .....	39
3.3.2	Farmacocinética das interações medicamentosas .....	40
3.3.3	Interações medicamentosas com a TARV.....	42
3.3.4	TARV e medicamentos que atuam no sistema gástrico .....	42
3.3.5	TARV e medicamentos para tratamento da tuberculose .....	43
3.3.6	TARV e medicamentos que atuam no sistema cardiovascular.....	45
3.3.7	TARV e antilipídêmicos.....	47
3.3.8	TARV e medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC) ...	49
3.3.9	TARV e anti-maláricos.....	53
3.3.10	TARV e anticoncepcionais.....	53
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
<b>4.1</b>	<b><i>Objetivo geral.....</i></b>	<b>55</b>
<b>4.2</b>	<b><i>Objetivos específicos.....</i></b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>57</b>
<b>5.1</b>	<b><i>Desenho .....</i></b>	<b>57</b>
<b>5.2</b>	<b><i>Seleção de pacientes .....</i></b>	<b>58</b>
<b>5.3</b>	<b><i>Critérios de elegibilidade.....</i></b>	<b>58</b>
5.3.1	Critérios de inclusão .....	58
5.3.2	Critérios de exclusão .....	58
<b>5.4</b>	<b><i>Variáveis estudadas .....</i></b>	<b>58</b>
<b>5.5</b>	<b><i>Procedimentos.....</i></b>	<b>59</b>
<b>5.6</b>	<b><i>Cálculo da amostra .....</i></b>	<b>60</b>
<b>5.7</b>	<b><i>Análise estatística .....</i></b>	<b>60</b>



5.8	<i>Aspectos éticos</i> .....	61
6	<b>RESULTADOS</b> .....	63
6.1	<i>Características sociodemográficas e laboratoriais</i> .....	63
6.2	<i>TARV e uso de outros medicamentos</i> .....	64
6.3	<i>Prevalência de interações medicamentosas</i> .....	69
6.4	<i>Interações medicamentosas e idade</i> .....	69
6.5	<i>Polifarmácia</i> .....	70
6.6	<i>Interações medicamentosas e impacto na efetividade da TARV</i> .....	72
6.7	<i>Análise uni e multivariada</i> .....	74
6.8	<i>Consolidado</i> .....	77
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	79
8	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	85
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	87
	<b>ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG</b> .....	95
	<b>ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	97
	<b>ANEXO C: Folha de Acompanhamento do Paciente</b> .....	101
	<b>APÊNDICE A: Interação dos medicamentos com os ARV segundo revisão da literatura</b> .....	105
	<b>APÊNDICE B: Frequência de medicamentos coadministrados com a TARV pelos participantes</b> .....	109
	<b>APÊNDICE C: Interações em potencial entre os medicamentos coadministrados pelos participantes e as classes de ARV</b> .....	111

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O principal objetivo desta pesquisa é o conhecimento do perfil das interações medicamentosas das pessoas em uso de terapia antirretroviral (TARV), visando abordagem multidisciplinar para evitar a ocorrência de interações deletérias graves e prevenção quaternária. Atualmente a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é considerada uma condição crônica, com grande aumento da sobrevivência daqueles em tratamento adequado e com isto possibilitando o aparecimento de outras comorbidades com possível risco de interações medicamentosas prejudiciais. Portanto, um dos grandes desafios é a polifarmácia e, conseqüentemente, potenciais interações medicamentosas que devem ser reais motivos para maior atenção. Esse diagnóstico é fundamental para incorporação de medidas preventivas e para o aumento da segurança medicamentosa das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (STOLBACH *et al.*, 2015).

Apesar da existência de uma política pública exitosa de acesso universal a TARV, o monitoramento dos medicamentos utilizados pelas PVHIV ainda é um grande desafio para os profissionais de saúde, gestores e todos aqueles envolvidos no atendimento às PVHIV. Assim, o aumento da atenção em relação ao tratamento medicamentoso é fundamental para que todos os parâmetros em relação ao uso racional de medicamentos seja alcançado.

Intervenções farmacêuticas resultam em significativa melhora clínica e ajudam a reduzir os problemas relacionados a medicamentos, tais como prescrições inadequadas e interações medicamentosas (VINKS *et al.*, 2009). Além disso, o suporte farmacêutico fornecido às PVHIV em serviços de atenção à saúde e comunidades por meio de programas de gerenciamento da terapia medicamentosa colaboram com o cuidado ao paciente (KAUFFMAN *et al.*, 2012).

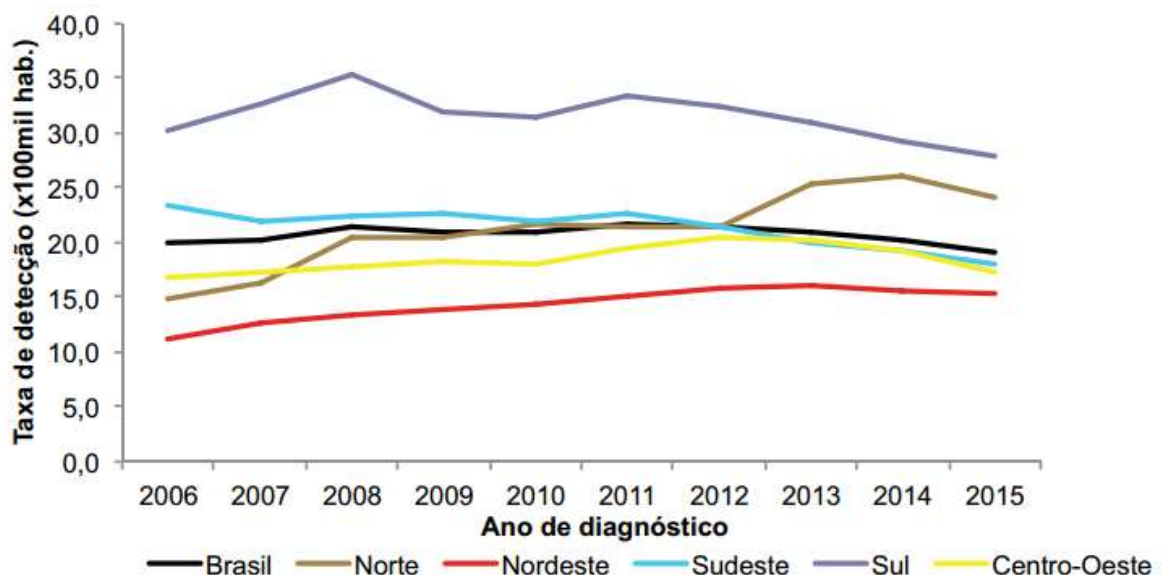
Incrementar estratégias de monitorização terapêutica é uma das maneiras de otimizar o tratamento de pacientes, pois evita-se a dependência da memória ou do conhecimento individual, reduzem os danos potenciais, os desperdícios e os custos com o cuidado. Como existem poucas ferramentas padronizadas e desenvolvidas especificamente para avaliar as interações medicamentosas no tratamento das PVHIV, o impacto científico deste estudo pode ser uma ferramenta considerável neste sentido.

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV no Brasil

Segundo o último Boletim Epidemiológico, até junho de 2016 foram registrados 842.710 casos de Aids no Brasil (BRASIL, 2016).

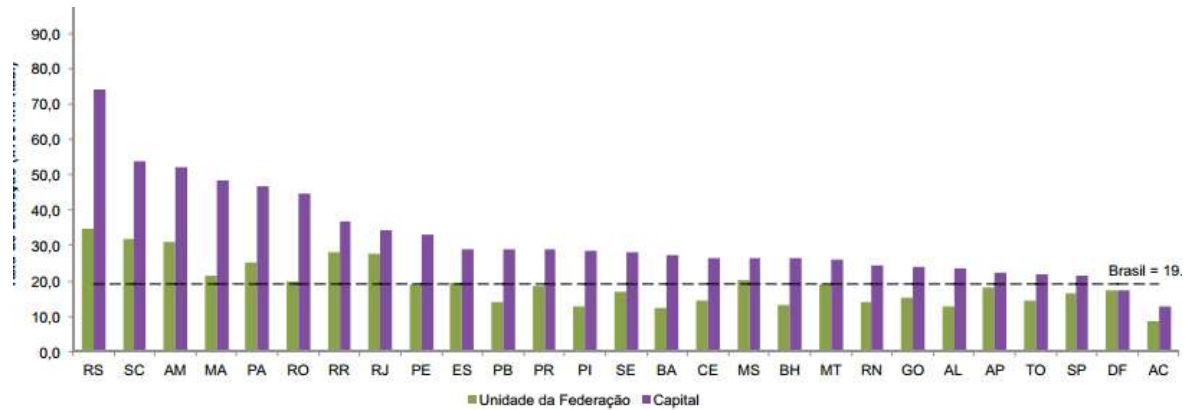
A taxa de detecção de Aids no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos para cada 100 mil habitantes. As regiões Norte e Nordeste apresentam uma tendência de crescimento significativo. Houve um aumento na taxa de detecção de 61,4% e 37,2% nas regiões Norte e Nordeste. Em 2006, a taxa registrada foi de 14,9 (Norte) e 11,2 (Nordeste) casos para cada 100 mil habitantes, enquanto que em 2015 a taxa foi de 24,0 (Norte) e 15,3 (Nordeste). As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste apresentaram tendência de queda entre 2006 e 2015; em 2006, a taxa de detecção foi de 23,5 (Sudeste) e 30,1 (Sul), passando para 18,0 casos a cada 100 mil habitantes (Sudeste) e 27,9 casos a cada 100 mil habitantes (Sul) em 2015, correspondendo a uma queda de 23,4% e 7,4%, respectivamente (FIG. 5). Na região Centro-oeste, houve uma estabilização, com média de 18,5 casos a cada 100 mil habitantes.



**Figura 1:** Taxa de detecção de Aids (por 100 mil habitantes) segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2006 a 2015.

Fonte: Brasil (2016).

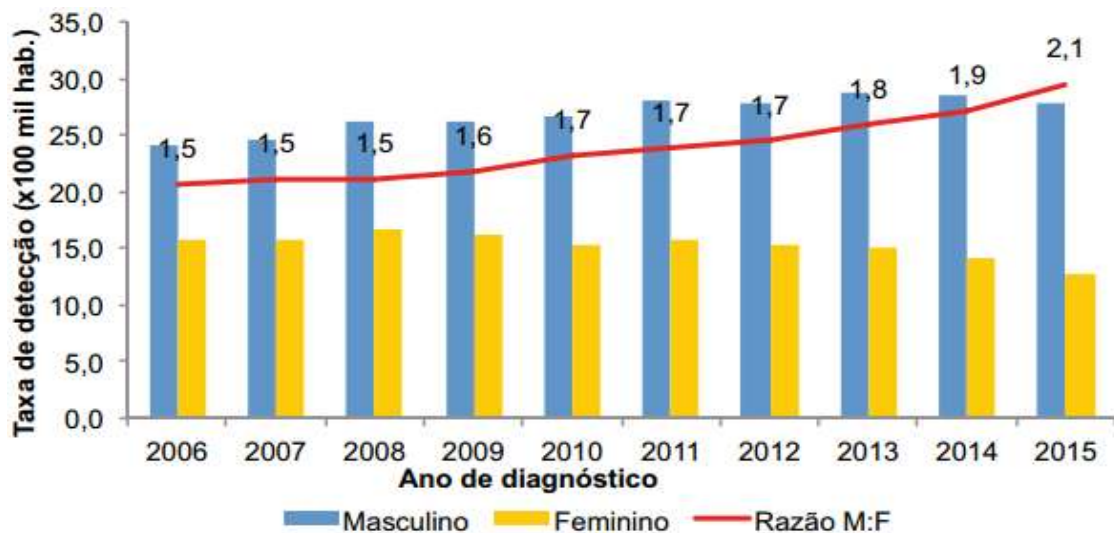
Entre os estados, Rio Grande do Sul e Santa Catarina apresentam a maior taxa de detecção (34,7 e 31,9 casos para 100 mil habitantes, respectivamente) e o Acre a menor taxa (8,5 casos para cada 100 mil habitantes) (FIG. 6).



**Figura 2: Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo estado e capital. Brasil, 2015.**

Fonte: Brasil (2016).

Em relação às taxas de detecção segundo o sexo, há uma tendência de crescimento em homens que representou um aumento de 15,9% (de 24,1 casos para cada 100 mil habitantes em 2006 passou para 27,9 casos para cada 100 mil habitantes em 2015). Entre as mulheres houve queda de 19,6%, de 15,8 casos a cada 100 mil habitantes, em 2006, para 12,7 em 2015 (FIG. 7).



**Figura 3: Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo sexo e razão de sexos, 2006 a 2015.**

Fonte: Brasil (2016).

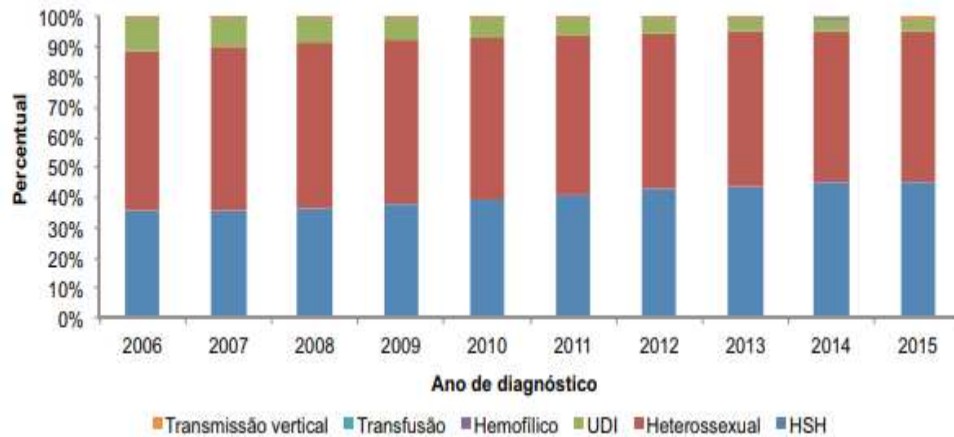
A maior concentração dos casos de Aids no Brasil está nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos para ambos os sexos. Não se observa diferença na taxa de detecção entre os indivíduos com até 14 anos de idade segundo sexo, enquanto que, entre as demais faixas etárias, a taxa entre os homens é superior à das mulheres, sendo até três vezes maior no último ano para a faixa etária de 20 a 24 anos e de 25 a 29 anos. Entre os homens, observa-se um aumento da taxa de detecção, principalmente entre aqueles com 15 a 19 anos, 20 a 24 anos e 60 anos ou mais. Destaca-se o aumento em jovens de 15 a 24 anos, sendo que de 2006 para 2015 a taxa entre aqueles com 15 a 19 anos mais que dobrou (de 2,4 para 6,9 casos por 100 mil habitantes) e entre os com 20 a 24, também mais que dobrou (de 15,9 para 33,1 casos por 100 mil habitantes). Entre aqueles com 35 a 39 anos, 40 a 44 anos e 45 a 49 anos, observa-se tendência de queda, representando 7,4%, 22,9% e 11,6% de queda de 2006 para 2015, respectivamente (FIG. 8).



**Figura 4: Taxa de detecção de Aids (por 100 mil habitantes) segundo faixa etária e sexo. Brasil 2006 a 2015.**

Fonte: Brasil (2016).

Quanto à categoria de exposição entre os indivíduos menores de 13 anos, a quase totalidade dos casos teve como via de infecção a transmissão vertical. Entre os indivíduos com 13 anos ou mais de idade, a principal via de transmissão é a sexual, tanto entre os homens quanto entre as mulheres. Entre os homens, observa-se um predomínio da categoria de exposição heterossexual, porém uma tendência de aumento na proporção de casos em HSH nos últimos dez anos, que passou de 35,3% em 2006 para 45,4% em 2015. A proporção de usuários de drogas injetáveis (UDI) vem diminuindo ao longo dos anos em todo o Brasil (FIG. 9).

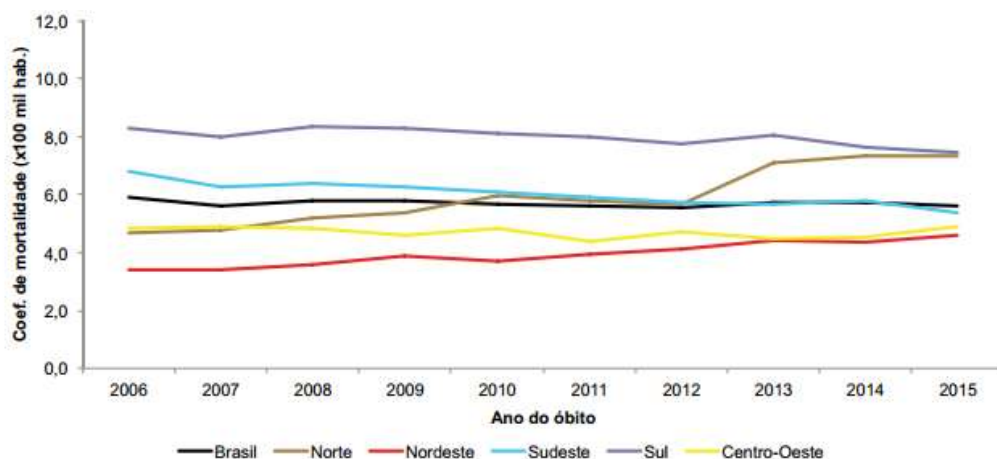


**Figura 5: Distribuição percentual dos casos de AIDS em homens de 13 anos ou mais segundo categoria do diagnóstico. Brasil, 2006 a 2015.**

Fonte: Brasil (2016).

Desde o início da epidemia de Aids (1980) até dezembro de 2015 foram identificados 303.535 óbitos tendo a Aids como causa básica (CID10: B20 a B24).

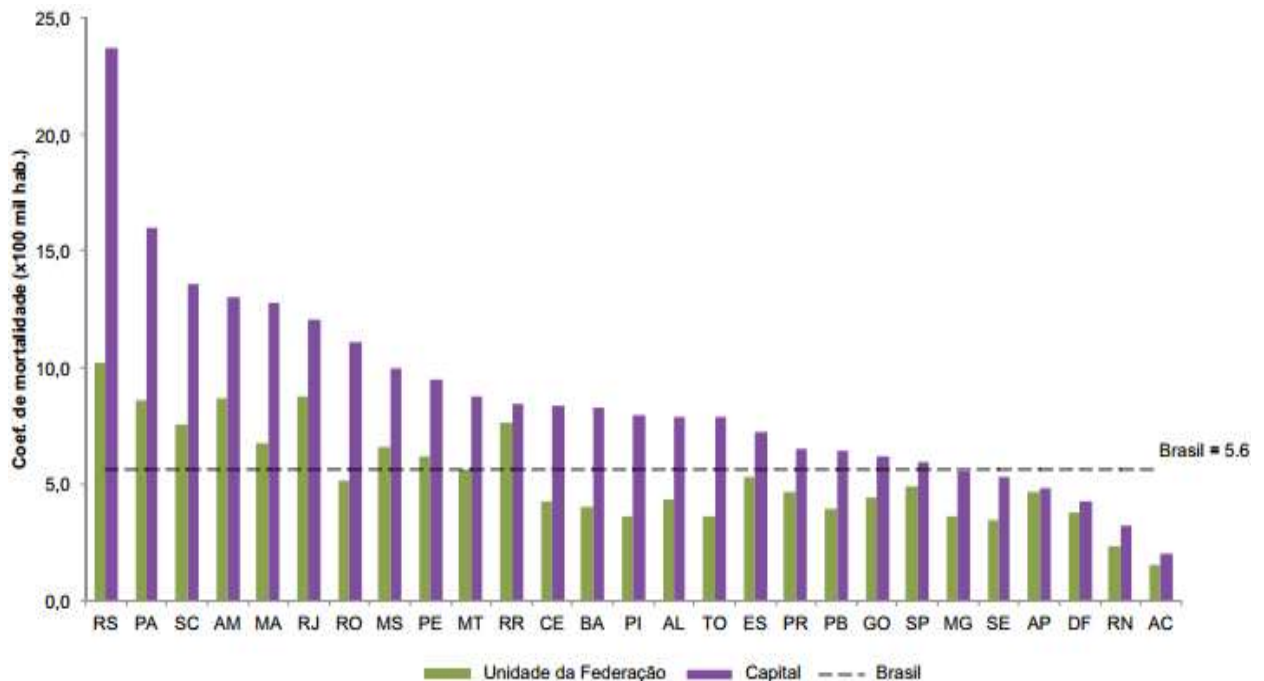
Analisando o coeficiente de mortalidade padronizado, observa-se uma queda nos últimos dez anos para o Brasil; passou-se de 5,9 óbitos a cada 100 mil habitantes em 2006 para 5,6 em 2015, o que representa uma queda de 5,0%. Essa redução apenas é observada nas regiões Sudeste e Sul, sendo que a região Sul teve redução de 20,7 % e no Sudeste de 9,9%. Já nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, o coeficiente aumentou: na região Norte aumentou 56,2%, passando de 4,7 óbitos para cada 100 mil habitantes em 2006 para 7,3 em 2015; no Nordeste, aumentou 34,3%, passando de 3,4 para 4,6 óbitos para cada 100 mil habitantes; e na região Centro-Oeste passou de 4,8 para 4,9 (FIG. 11).



**Figura 6: Coeficiente de mortalidade associado a Aids segundo região.**

Fonte: Brasil (2016).

O estado do Rio Grande do Sul apresentou o maior coeficiente de mortalidade padronizado de 2015 (10,2 óbitos para cada 100 mil habitantes). Os estados do Rio de Janeiro (8,7), Amazonas (8,7) e Pará (8,6) representam o segundo, terceiro e quarto maiores coeficientes de mortalidade do país, respectivamente. Em 2015, entre as 27 Unidades da Federação, 21 (77,8%) apresentaram coeficiente de mortalidade superior ao nacional (5,6), sendo que o estado do Rio Grande do Norte teve o menor coeficiente observado, de 2,5 óbitos para cada 100 mil habitantes. Entre as capitais, apenas seis apresentam coeficiente inferior ao nacional: Rio Branco, Natal, Brasília, Belo Horizonte, Aracaju e Macapá. Porto Alegre é a capital que possui o maior coeficiente de mortalidade (23,7), sendo quase quatro vezes maior que o nacional (FIG. 12).



**Figura 7: Coeficiente de mortalidade padronizado de Aids (por 100 mil habitantes) segundo estado e capital. Brasil, 2006 a 2015.**

Fonte: Brasil (2016).

## 2.2 Terapia antirretroviral no Brasil

Dezoito fármacos estão disponíveis no Brasil hoje para tratamento da infecção pelo HIV, conseqüentemente há mais associações possíveis (TAB. 1). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde está sendo revisado e o esquema de tratamento deve ser iniciado

de acordo com a nota informativa nº 007/2017 emitida pelo DDHVA/SVS/MS, sempre incluindo combinações de três antirretrovirais, sendo dois inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) associados ao inibidor de integrase (dolutegravir). Como regra, o esquema inicial deve ser composto por efavirenz (EFV), tenofovir (TDF) e lamivudina (3TC), preferencialmente em dose fixa combinada.

Quando não for possível a escolha do esquema preconizado, deve-se fazer a substituição de acordo com o previsto na nota informativa nº 007/2017 emitida pelo DDHVA/SVS/MS (TAB. 2).

**Tabela 1: Farmácios ARV disponíveis para uso no Brasil**

Classe	ARV	Sigla
Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	Abacavir	ABC
	Didanosina	ddI
	Lamivudina	3TC
	Tenofovir	TDF
	Zidovudina	AZT
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz	EFZ
	Nevirapina	NVP
	Etravirina	ETV
Inibidores de protease (IP)	Atazanavir	ATV
	Darunavir	DRV
	Fosamprenavir	FPV
	Lopinavir+ritonavir	LPV/r
	Ritonavir	RTV
	Tipranavir	TPV
Inibidores de integrase	Dolutegravir	DTG
	Raltegravir	RAL
Inibidor de fusão	Enfuvirtida	T-20
Inibidor da entrada do HIV-1	Maraviroque	MVQ

Fonte: Brasil (2013).

**Tabela 2: Esquema TARV para PVHIV**

Preferencial	Intolerância ou contraindicação	Substituição	Esquema Alternativo
TDF/3TC/DTG	Intolerância ou contraindicação ao DTG	Substituir DTG por EFZ	TDF/3TC/EFZ
TDF/3TC/EFZ	Intolerância ou contraindicação ao EFZ, nas situações de coinfeção TB-HIV ou gestantes	Substituir EFZ por RAL	TDF/3TC/RAL
TDF/3TC/RAL	Intolerância ou contraindicação ao TDF em PVHIV com teste negativo para HLA-B 5701	Substituir TDF por ABC	ABC/3TC/DTG
TDF/3TC/DTG ABC/3TC/DTG	Intolerância ou contraindicação TDF e ABC	Substituir ABC ou TDF por AZT	AZT/3TC/DTG

Fonte: Brasil (2017).

Existem indivíduos multiexperimentados e com cepas resistentes que necessitam utilizar esquemas ARV diferentes dos esquemas preconizados como primeira ou segunda linha. Esses pacientes em falha virológica, normalmente



necessitam de alterações em seus esquemas ARV, sendo o novo tratamento denominado “esquema de resgate”.

Para solicitar um esquema de resgate é necessário seguir as orientações preconizadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde de 2013 sendo elas: solicitar precocemente o teste de genotipagem; buscar sempre carga viral indetectável; manter a lamivudina (3TC), mesmo na presença de resistência (exceção: resgate com esquemas contendo ABC ou ddl); incluir IP potencializado com ritonavir; considerar o efeito residual dos ITRN; não usar efavirenz ou nevirapina se já houve falha prévia, interrupção de tratamento prévio ou resistência documentada a esses fármacos; evitar “monoterapia funcional”; basear as escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos; considerar nível de carga viral; contagem de LTCD4<sup>+</sup> e perfil de resistência à protease para avaliar a necessidade de adição de novas classes de aRV; discutir ou encaminhar casos de multifalha ou resistência ampla.

O “esquema de resgate” também é denominado como esquema de terceira linha e a utilização desses fármacos está recomendada para os pacientes que apresentam falha virológica confirmada, teste de genotipagem realizado há doze meses no máximo e resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), bem como na coinfeção HIV-HCV quando houver interação medicamentosa durante o tratamento de escolha para hepatite C (BRASIL, 2013).

Darunavir, etravirina, enfuvirtida, maraviroque, raltegravir e tipranavir são os medicamentos indicados para uso na terapia de resgate.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 Interações medicamentosas**

##### **3.1.1 Metabolismo de fármacos**

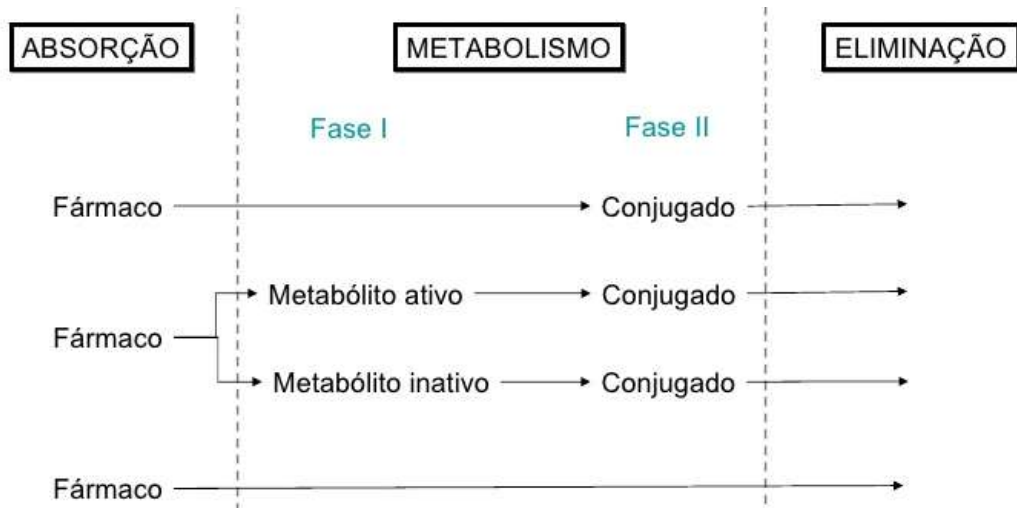
As características lipofílicas dos fármacos são fundamentais para promover a passagem através das membranas celulares e sua ação. Entretanto tais características dificultam a sua excreção, uma vez que os compostos lipofílicos filtrados através do glomérulo renal são amplamente reabsorvidos de volta para a circulação sistêmica durante a passagem pelos túbulos renais. O metabolismo de fármacos em metabólitos hidrofílicos é etapa fundamental para eliminação desses compostos e término de suas atividades biológicas.

A biotransformação é a transformação enzimática dos fármacos e ocorre principalmente no fígado, pois é o local onde se encontram os sistemas enzimáticos em maiores concentrações. Outros órgãos que também são responsáveis pela metabolização de fármacos são o trato digestivo, rins e pulmões. Especificamente o retículo endoplasmático é a principal organela onde ocorre a metabolização no interior das células e os microsossomos são as enzimas responsáveis pela metabolização das substâncias. São assim classificadas, pois com a homogeneização e centrifugação dos tecidos, o retículo endoplasmático se quebra em fragmentos de membrana e microvesículas são formadas e são denominadas microsossomos.

As reações de biotransformação são classificadas em reações de fase I e de fase II (FIG. 13). As reações de fase I são denominadas reações funcionais, ocorrem primariamente no retículo endoplasmático, ocasionam uma mudança estrutural no fármaco e consistem em reações de oxidação, redução ou hidrólise, levando, geralmente, a perda de atividade farmacológica. No caso dos pró-fármacos, ocorre aumento da atividade biológica após a metabolização de fase I, pois de compostos inativos são convertidos em compostos com máxima atividade no local de ação.

As reações de fase II são denominadas reações de conjugação e levam a formação de uma ligação covalente entre um grupo funcional do fármaco administrado por via parenteral ou o metabólito de fase I com ácido glucorônico, sulfato, glutathione, aminoácidos ou acetatos endógenos.

Os processos das fases I e II são independentes, ou seja, o fármaco pode sofrer apenas reações de fase I ou de fase II, ou as duas, sequencialmente. Geralmente, as reações da fase I introduzem um grupo relativamente reativo, como o grupo hidroxila, na molécula, e este grupo funcional servirá, então, como ponto de ataque para o sistema conjugado, que fixa a ele um substituto maior, como um grupo *glicuronil, sulfato, metil ou acetil*.



**Figura 8: Biotransformação de fármaco.**

Fonte: Lemos e Trindade (2014).

### A) Citocromo P450 monoxigenase

O sistema do citocromo P450 é formado por uma superfamília de enzimas envolvidas no metabolismo de uma variedade de compostos e está localizado nos hepatócitos, também podendo ser encontrado em outros órgãos como intestino delgado, rins, pulmões cérebro e placenta (DING; KAMINSKY, 2003). É denominado dessa forma (monoxigenase), pois estas enzimas possuem propriedades espectrais únicas e suas formas reduzidas se combinam com monóxido de carbono para formar um produto rosa, com picos de absorbância próximos a 450 nm. Nos seres humanos, o citocromo P450 é bem conhecido por seu papel central no metabolismo de fase I, em que dois problemas significativos devem ser considerados: interações medicamentosas e variabilidade interindividual no metabolismo de drogas (DANIELSON, 2002).

A sigla CYP é utilizada para identificar as enzimas do complexo, o qual é o principal responsável pela biotransformação de fármacos no organismo humano. A identificação das proteínas CYP é baseada na sequência de aminoácidos: quando há

semelhança em mais de 40% dos aminoácidos pertencem à mesma família e são identificadas por um algarismo arábico, no interior de uma família, as sequências iguais em mais de 55% estão na mesma subfamília e são identificadas por uma letra; e as diferentes isoformas isoladas na subfamília são identificadas por um algarismo arábico. Cada isoforma de CYP é específica para um substrato de acordo com a estrutura, entretanto pode haver superposição de duas ou mais isoformas CYP e os fármacos podem ser metabolizados por várias vias. A CYP3A4 apresenta alta expressão no intestino e no fígado e é a principal enzima responsável pelo metabolismo de fármacos, estando envolvida no metabolismo de cerca de 70% dos fármacos (ZHOU, 2008).

O conceito que a maioria das oxidações de drogas são catalisadas por um pequeno número de enzimas é importante na prevenção e identificação das possíveis interações medicamentosas envolvendo a biotransformação dos fármacos. A inibição da biotransformação de fármacos por competição por uma mesma enzima pode resultar em elevações na concentração plasmática de algumas drogas e levar a sintomas clínicos importantes. As interações medicamentosas em nível de biotransformação também podem ser no sentido de indução do CYP (GOODMAN, 2007).

### **3.2 PVHIV e a polifarmácia**

Polifarmácia pode ser simplesmente entendida como uso de múltiplos medicamentos entretanto, as definições mais comuns são: (1) o uso de cinco ou mais medicamentos (EDELMAN *et al.*, 2013) ou (2) uso de medicamento que não corresponde ao diagnóstico estabelecido pela equipe de saúde (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013). Preocupações com a polifarmácia incluem interações medicamentosas, reações adversas; aumento da administração diária de comprimidos; aumento de hospitalizações e aumento dos custos relacionados ao tratamento e para o sistema de saúde (MOORE; MAO; ORAMASIONWU, 2015; GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

Pequenas interações medicamentosas podem levar ao aumento de consultas médicas e, conseqüentemente, ocorre aumento da cascata de medicamentos prescritos para tratar os novos sintomas oriundos das interações. Interações

medicamentosas graves podem levar a consultas especializadas, atendimentos de urgência e emergência e internações hospitalares (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

Nas PVHIV, o risco da polifarmácia comparado a pessoas que não tem esta condição é maior. Em 2015, nos Estados Unidos, por exemplo, mais da metade das PVHIV estava com 50 anos de idade ou mais aumentando as chances de polifarmácia para tratar as comorbidades decorrentes do envelhecimento. Também é cada vez mais reconhecido que, apesar do tratamento ARV ser eficaz, a incidência de doenças cardiovasculares, de câncer não relacionado ao HIV e de insuficiência renal e hepática é maior entre as PVHIV acima de 50 anos do que entre indivíduos nesta mesma faixa etária sem esta condição. O início prematuro de comorbidades médicas associadas à idade é um fenômeno às vezes chamado de "envelhecimento acelerado na infecção pelo HIV" e pode ser devido aos efeitos da infecção viral crônica, toxicidade cumulativa da terapia antirretroviral de longo prazo e/ou maior frequência de uso de tabaco e outras substâncias (HUGHES; TSENG; COOPER, 2015).

Moore, Mao e Oramasionwu (2015) realizaram um estudo transversal, de 2006 a 2010, no *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*, e relataram que 16% das PVHIV administravam cinco ou mais medicamentos em 2006, enquanto que 35% das PVHIV administravam esse mesma quantidade em 2010, ou seja, o número mais que dobrou. Em comparação, em 2006, 24% das pessoas sem infecção pelo HIV administravam cinco ou mais medicamentos, aumentando somente para 32%, em 2010. Fatores como a idade avançada (30 - 49 anos e 50 anos ou mais) estavam associados a administração de cinco ou mais medicamentos em PVHIV.

Um outro fator preocupante são as consequências da polifarmácia em adultos mais velhos infectados pelo HIV. A combinação de medicamentos utilizados para tratar tanto outras doenças crônicas quanto o uso da TARV aumenta a probabilidade de desenvolvimento de interações medicamentosas, o que pode levar à perda de eficácia e toxicidade de medicamentos (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013). Além disso, o uso de vários medicamentos pode levar a respostas imprevisíveis comprometendo tanto a TARV como os outros fármacos utilizados e também a polifarmácia pode estar associada a um risco não-adesão (KRENTZ; GILL, 2016).

Uma coorte realizada na Suíça por Marzolini e colaboradores (2011) comprovou que o risco de interações medicamentosas é maior em pacientes com idade acima de 50 anos. Nesse estudo foram incluídos todos os pacientes em uso de TARV, totalizando 1.497 pacientes seguidos, sendo 497  $\geq$  50 anos e 1020  $<$  50 anos.

Os resultados indicaram que pacientes mais velhos eram mais propensos a receber um ou mais medicamentos (82%,  $p < 0.001$ ) em comparação com pacientes mais jovens (61%,  $p < 0.001$ ). Este estudo também identificou que os pacientes com idade  $> 50$  anos apresentavam maior frequência de interações medicamentosas (51%,  $p < 0.001$ ) quando comparados com os pacientes  $< 50$  anos (35%,  $p < 0.001$ ).

Outro estudo realizado na clínica *Southern Alberta Clinic* (SAC), em Calgary, Canadá, seguiu, de 1º de janeiro de 2011 até 31 de dezembro de 2013, 1.329 indivíduos acima dos 16 anos de idade diagnosticados com HIV. Durante o estudo, 383 pacientes tiveram a TARV descontinuada ou interrompida (mais de 30 dias sem TARV) ou o esquema trocado, sendo que 35% foram tratamentos descontinuados/interrompidos e 65% foram trocas de tratamento. A não adesão foi um dos fatores que levou a descontinuidade da TARV representando 51,9%; 31,3% da descontinuidade foi devido a reação adversa aos medicamentos (RAM); 6,3% devido a interações medicamentosas; 6,0% devido a falha terapêutica e 4,4% devido a outras razões (KRENTZ; GILL, 2016).

Aproximadamente um terço dos pacientes abandonou a TARV durante o período de três anos do estudo e foi encontrada uma associação entre polifarmácia e o seu abandono. Os resultados endossam a preocupação de Edelman e colaboradores (2013), de que o próximo desafio terapêutico no tratamento do HIV é a polifarmácia, devido ao envelhecimento das populações infectadas pelo HIV e o aumento inevitável de comorbidades associadas à idade que impactam direta ou indiretamente na infecção pelo HIV (KRENTZ; GILL, 2016).

### **3.3 Interações medicamentosas com a TARV**

#### **3.3.1 Sistematização**

Foi realizada uma busca de artigos relacionados ao tema de interesse, nas bases de dados Pubmed e do *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO).

No Pubmed, foi realizada no site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, utilizando como descritores: {Druginteractions} AND {antiretroviraltherapyhighlyactive} e no site <http://www.scielo.br/?lng=pt> para busca no SCIELO utilizando os seguintes descritores: {interações de medicamentos} AND {terapia antirretroviral}.

Foram analisados 176 artigos no Pubmed e no SCIELO nenhum artigo foi encontrado.

### 3.3.2 Farmacocinética das interações medicamentosas

Conforme já exposto, medicamentos para tratar comorbidades, suplementos e drogas lícitas e ilícitas podem afetar o CYP inibindo-o ou induzindo-o causando prejuízos e toxicidade ao organismo (STOLBACH *et al.*, 2015). A hipótese básica das interações medicamentosas é baseada na interferência da biodisponibilidade entre ARV e outras substâncias (PAL *et al.*, 2011). Além disso, mudanças nas respostas aos medicamentos são esperadas com o envelhecimento, pois ocorrem alterações de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Essas mudanças farmacológicas estão relacionadas à alteração da expressão gênica, á mecanismos oxidativos e á disfunções mitocondriais, portanto mudanças no metabolismo podem gerar alteração das concentrações plasmáticas dos fármacos, redução da eficácia terapêutica e aumento do risco de reações adversas a medicamentos podem ser consideradas como parte do processo do envelhecimento (LE COUTEUR; MCLACHLAN; DE CABO, 2011).

É sabido que o metabolismo hepático e a eliminação renal também apresentam prejuízo das funções relacionados à idade o que pode resultar em eliminação prejudicada de fármacos e acúmulo de substâncias (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013). Também ocorre diminuição do volume do fígado e do fluxo sanguíneo hepático e essa alteração precisa ser levada em consideração quando são prescritos agentes potencialmente hepatotóxicas, como a maioria dos IP e ITRNN (LE COUTEUR; MCLACHLAN; DE CABO, 2011; GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

Considerando as classes de antirretrovirais aprovadas para uso no Brasil, (TAB. 1) os IP podem inibir, em extensões diferentes, o citocromo P450 (CYP3A), sendo que o ritonavir (RTV) é o mais potente inibidor da classe, sendo usado como coadjuvante farmacológico (*booster*) para aumentar a concentração dos outros IP. Em contrapartida, ITRNN, tais como nevirapina, efavirenz, etravirina, e outros IP, tais como lopinavir e tipranavir, induzem a CYP3A, levando a diminuição de concentração de fármacos coadministrados. ITRN, maraviroque, raltegravir e enfuvirtida não induzem e nem inibem as isoenzimas do citocromo P450 e interações clinicamente

significativas com esses fármacos não são esperadas (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

O princípio geral das interações medicamentosas envolvendo ARV é que quando dois ou mais fármacos são administrados concomitantemente podem ocorrer efeitos sinérgicos ou efeitos antagônicos. O lopinavir, por exemplo, quando administrado em associação com ritonavir, tem seu efeito potencializado, pois o ritonavir inibe tanto a CYP3A4 quanto a glicoproteína P.

A glicoproteína P é um dos transportadores mais extensivamente estudados e se apresenta como uma barreira biológica a entrada de toxinas e xenobióticos na célula. Por meio de um mecanismo de bomba de efluxo, a glicoproteína P protege as células contra medicamentos citotóxicos, bem como ejeta xenobióticos. Então, a dosagem dos IP deve sempre ser escolhida cautelosamente, pois esses fármacos podem tanto induzir ou inibir a glicoproteína P e a CYP3A4 (PAL *et al.*, 2011).

Em geral, a administração de ITRN pode gerar interações farmacodinâmicas devido aos efeitos aditivos/sinérgicos, já que esses ARV não são substratos para a CYP3A4 e são eliminados pelo fígado. Como resultado os ITRN não apresentam nenhuma interação significativa com os IP e com o ITRNN. Em contrapartida, todos ITRNN são tanto inibidores quanto indutores da CYP3A4: nevirapina é indutor e o efavirenz pode ser ou indutor ou inibidor da CYP3A4 (misto). No geral, os ARV podem ser classificados em três grupos (PAL *et al.*, 2011):

- i) ITRN: não são substratos para a glicoproteína P e para a CYP3A4;
- ii) ITRNN: são metabolizados pela CYP3A4;
- iii) IP: são substratos tanto para a glicoproteína P quanto para a CYP3A4.

A seleção dos ARV deve ser feita com bastante cautela, pois algumas combinações podem levar a baixa disponibilidade dos medicamentos que estão sendo administrados, bem como a exacerbação de toxicidade. Um outro fator complicador é o ajuste de dose, já que o metabolismo hepático pode ser dose- dependente, ou seja, dependendo da dose o substrato pode tanto induzir ou inibir a CYP e a glicoproteína P (PAL *et al.*, 2011), portanto, as posologias dos ARV bem como as dosagens a serem administradas devem ser cuidadosamente escolhidas para evitar toxicidades bem como níveis plasmáticos inferiores aos ideais.



### 3.3.3 Interações medicamentosas com a TARV

Um estudo feito por Holtzman e colaboradores (2013) identificou que dos 3.810 pacientes analisados, 267 seguiam prescrições em que pelo menos um medicamento ARV estava sendo concomitantemente administrado a um não ARV e alguma interação medicamentosa estava presente.

No mesmo estudo foi verificado que usados os medicamentos não ARV mais utilizados pelos pacientes eram vitaminas/ervas/suplementos, seguido por analgésicos, antidepressivos, ansiolíticos/hipnóticos/sedativos. Os menos utilizados foram bloqueadores de canal de cálcio, antipsicóticos/neurolépticos e anticoagulantes.

### 3.3.4 TARV e medicamentos que atuam no sistema gástrico

As queixas mais frequentes de PVHIV estão relacionadas a sintomas gastrointestinais que podem ser causadas por vários fatores: o próprio HIV; o fato do tecido linfóide associado ao intestino ser o reservatório mais significativo para o HIV no organismo; efeitos colaterais dos medicamentos; infecções oportunistas; e não oportunistas, como a infecção pelo *Helicobacter pylori* (NKUIZE *et al.*, 2010).

Agentes que promovem supressão da acidez gástrica podem interferir com a absorção de drogas, pois o pH gástrico menor que 7 é um importante determinante da solubilidade e da absorção, e conseqüentemente da biodisponibilidade dos ARV (NKUIZE *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2011). Outra questão que deve ser levada em consideração é o fato que o tratamento de doenças de refluxo em PVHIV pode ser problemático, pois alguns ARV exigem meio ácido para ação. Além disso, a coadministração de antagonistas dos receptores H-2 e atazanavir associado com ritonavir em PVHIV tem demonstrado reduzir a concentração do atazanavir em aproximadamente 20% (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

Estudo realizado em PVHIV na Inglaterra (LEWIS *et al.*, 2016) revisou informações a respeito da frequência e o motivo do uso de agentes redutores da acidez gástrica, verificando possíveis interações medicamentosas e se o risco foi documentado e/ou mitigado. Foram encontrados 701 pacientes em uso de TARV e desses 67 (69%) estavam em uso de agentes redutores da acidez gástrica, sendo que os mais prescritos foram os inibidores da bomba de prótons (88,1%). Foram

identificadas quatro potenciais interações medicamentosas, as quais foram devidamente manejadas com mudança no horário de administração dos antirretrovirais e dos inibidores da bomba de prótons de forma a aumentar intervalos entre as doses. Os pacientes expostos a interações potenciais mantiveram supressão da replicação viral.

Um outro estudo farmacocinético aberto e prospectivo foi conduzido por Luber e colaboradores (2007), com 20 indivíduos adultos saudáveis no Hospital da Universidade da Pensilvânia (*Philadelphia*, PA). Nesse estudo, os sujeitos da pesquisa receberam atazanavir/ritonavir (ATV/r) 300 mg/100 mg ou fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) 1400 mg/200 mg, seguido 20 mg de omeprazol (OMP) em ambos os grupos. O fosamprenavir (FPV) é um pró-fármaco que é rápida e extensivamente metabolizado por enzimas no epitélio intestinal a amprenavir (APV) e é absorvido como tal. A adição de 20 mg de OMP tomado à noite não afetou consideravelmente a farmacocinética do APV, houve diminuição de 2% e 4% na concentração mínima (C<sub>min</sub>) e na área sob a curva de concentração (AUC) do APV, respectivamente. Em contrapartida, a C<sub>min</sub> do ATV e a AUC diminuíram em 27%. Concluiu-se que a adição de 20 mg de OMP administrada à noite tem um efeito mínimo sobre a farmacocinética do APV, enquanto que a farmacocinética do atazanavir (ATV) é alterada.

Quando coadministrado com ATV, o omeprazol não deve exceder a dose de 20 mg diariamente e deve ser administrado 12 horas antes da administração do ATV/r (LUBER *et al.*, 2007; GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

### **3.3.5 TARV e medicamentos para tratamento da tuberculose**

A administração concomitante de medicamentos tuberculostáticos e TARV é frequente, pois a tuberculose (TB) é umas infecções oportunistas mais comuns em PVHIV, notadamente em populações mais vulneráveis e de países em desenvolvimento/subdesenvolvidos (SEMVUA *et al.*, 2015). A rifampicina é um potente indutor enzimático do CYP3A4, podendo levar a concentrações subterapêuticas dos ARV. Um estudo de Semvua e colaboradores (2015) forneceu uma visão geral das interações medicamentosas em adultos em uso de medicamentos para tratamento da TB e TARV.

Baciewicz e colaboradores (2013) também já haviam descrito que a rifampicina é um potente indutor enzimático do citocromo P450, reduzindo principalmente a concentração dos IP que são contraindicados devido à baixa resposta terapêutica que pode acontecer quando administrados concomitantemente. A rifabutina também é indutora do citocromo P450, embora em menor extensão que a rifampicina.

Um estudo para avaliar o efeito da rifampicina na farmacocinética do efavirenz foi desenvolvido por Ngaimisi e colaboradores (2011). A população foi dividida em dois grupos, em que um grupo recebeu apenas efavirenz (n = 128) e o segundo (n = 54) recebeu efavirenz e rifampicina. No grupo controle, a concentração plasmática do efavirenz foi menor na semana dezesseis do que semana quatro. No outro grupo, na semana quatro a concentração plasmática do EFZ foi significativamente menor quando comparado ao grupo controle, porém não foram observadas diferenças significativas na semana 16.

Pessoas administrando ARV concomitante com rifabutina podem estar sujeitos à alteração da concentração plasmática. A rifabutina induz as enzimas microsômicas hepáticas e pode alterar a farmacocinética do EFZ. A interação é variável e pode levar a uma resposta clínica não conhecida, porém a concentração plasmática dos ITRNN pode ser significativamente reduzida, entretanto os protocolos atuais não recomendam um aumento na dose do EFZ durante a administração concomitante com rifabutina (HSU *et al.*, 2010).

A rifampicina diminui em 26% os níveis de EFZ e é recomendado usar a dose padrão de 600 mg/dia e monitorar. O uso da nevirapina (NVP) e ETV é contraindicado, pois pode ocorrer redução em até 58% dos níveis plasmáticos (SEMVUA *et al.*, 2015).

A coadministração de rifabutina e EFV pode aumentar em até 38% a AUC da rifabutina e, portanto, se o EFV não estiver sendo coadministrado com IP, a dose deve ser de 450-600 mg 1x/dia ou 600 mg três vezes na semana. Quando há administração de NVP, o aumento na AUC da rifabutina é menor que com EFV (17%) e ocorre diminuição de 16% da concentração mínima de NVP. Mesmo com a redução na  $C_{min}$  de NVP, não são necessários ajuste de dose, porém o uso cauteloso é recomendado.(SEMVUA *et al.*, 2015).

### 3.3.6 TARV e medicamentos que atuam no sistema cardiovascular

Uma coorte suíça desenvolvida com 1.013 pacientes identificou que 34% das interações encontradas envolviam medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (MARZOLINI *et al.*, 2011).

#### **Agentes antiarrítmicos**

Amiodarona é comumente utilizada para controlar arritmia cardíaca, entretanto apresenta baixo índice terapêutico, causando muitas vezes efeitos potenciais tóxicos. A amiodarona é metabolizada pela CYP3A4, CYP2C8 e pela CYP1A1 em um metabólito ativo e, portanto, pode sofrer alteração em sua concentração quando coadministrada por medicamentos que modulam essas enzimas (NACCARATO *et al.*, 2014). Uma revisão feita por Naccarato e colaboradores (2014) identificou casos que comprovaram a evidência de que inibidores e indutores do citocromo P450 podem levar a efeitos tóxicos, bem como diminuição do efeito da amiodarona, respectivamente.

Gleason, Luque e Shah (2013) consideram que a amiodarona é contraindicada em pacientes que usam IP, pois como são potentes inibidores da CYP3A4 reduzem intensamente o metabolismo da amiodarona gerando efeitos adversos graves.

#### **Bloqueadores do canal para cálcio**

Os bloqueadores de canal para cálcio interagem com alguns ARV. Os inibidores de protease podem aumentar a concentração plasmática dos bloqueadores de canal de cálcio e prolongar o intervalo QT, causando bloqueio cardíaco de primeiro grau e hipotensão. Entretanto, o ITRNN, tais como efavirenz e nevirapina, causam o efeito contrário, diminuindo a concentração plasmática e, portanto, ajustes de doses são necessários para alcançar o efeito esperado dos bloqueadores (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

#### **Digoxina**

IP, como saquinavir (SQV) e RTV, aumentam a concentração sérica de digoxina. A janela terapêutica da digoxina é muito estreita e, portanto, todas possíveis precauções devem ser tomadas quando esses IP são administrados concomitantemente e é recomendado que a dose de digoxina seja diminuída e a

monitorização de sua concentração plasmática seja feita (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013). Além disso, como a principal via de eliminação da digoxina é renal, pacientes com doença renal crônica e perda de massa corporal são mais propensos aos efeitos tóxicos da digoxina (YUAN; VENITZ, 2000). Por essa razão, é necessária uma monitorização ainda maior quando os pacientes apresentam essas comorbidades associadas à infecção pelo HIV.

## **Varfarina**

A varfarina é uma mistura racêmica de enantiômeros R e S e ambos são metabolizados em metabólitos inativos pelas enzimas do sistema citocromo P450. O enantiômero S responde por 60-70% do efeito anticoagulante e é primeiramente metabolizado pelo CYP2C9, já o enantiômero R é primariamente metabolizado pelo CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C19. A estereosseletividade da varfarina gera uma variação em seu metabolismo, e, portanto, o tratamento torna-se complicado devido às inúmeras interações medicamentosas significativas que podem ocorrer (BRECKENRIDGE *et al.*, 1974; ESTERLY *et al.*, 2013).

Um estudo de caso-controle (ESTERLY *et al.*, 2013) com adultos com idade igual ou superior a 18 anos foi realizado em uma clínica de anticoagulação de janeiro de 2011 a maio de 2014. Os casos eram PVHIV e em uso de IP + varfarina ou ITRNN + varfarina e os controles eram pessoas recebendo apenas varfarina sem TARV. Foi observado que pacientes recebendo IP + varfarina ou ITRNN + varfarina necessitavam de uma dose de manutenção de varfarina bem maior que os pacientes que receberem varfarina sem TARV. Entretanto não houve mudanças estatisticamente significativas entre os diferentes esquemas antirretrovirais utilizados (IP  $8,8 \pm 4,5$  mg; ITRNN  $8,6 \pm 4,5$  mg; IP + ITRNN  $7,3 \pm 3,3$  mg).

Uma dose diária de 200 mg de RTV foi considerada como fator preditor e independente para a dose de manutenção de varfarina. Um aumento de 3,7 mg foi necessário e tal achado não foi completamente inesperado, já que o ritonavir é indutor da CYP2C9 e CYP1A2.

Uma revisão de literatura conduzida por Liedtke e Rathbun (2009) identificou 12 relatos de caso descrevendo interações entre a varfarina e IP, bem como ITRNN. O mecanismo de interação entre os antirretrovirais estudados e a varfarina foram mediados devido à alteração no metabolismo da CYP2C9. O uso concomitante de varfarina com EFV ou SQV foi associado com aumento da anticoagulação, identificado

por aumentos em relação normalizada internacional (RNI). O uso de varfarina com lopinavir/ritonavir (LPV/r), nelfinavir, RTV e NVP resultou em RNI abaixo dos valores de referência. Nesse mesmo estudo Liedtke e Rathbun (2009) relataram um caso de uma mulher de 50 anos transgênera que requereu um aumento de dose de 13,3 mg/dia para 19,3 mg/dia após iniciar TARV com darunavir/ritonavir (dose de 200 mg diariamente de ritonavir). Não foram encontrados relatos de casos de interações entre ETV, ATV, ITRN, inibidores da integrases, inibidores de fusão e antagonistas do CCR5 e a varfarina (LIEDTKE; RATHBUN, 2009).

ITRNN e IP são as classes de antirretrovirais que apresentam maior probabilidade de interagir com a varfarina, sendo que NVP e RTV são os mais prováveis, respectivamente. A inibição do metabolismo da varfarina também pode ocorrer com efavirenz e etravirina (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

### **3.3.7 TARV e antilipidêmicos**

Interações medicamentosas significativas são relatadas entre os ARV e os medicamentos para tratamento de dislipidemias. Sinvastatina e lovastatina, os quais são metabolizados através do sistema do citocromo P450, são contraindicados com IP e devem ser substituídos por doses baixas de pravastatina, atorvastatina ou rosuvastatina, sendo que a dosagem deve ser titulada conforme a necessidade do paciente. Atorvastatina não deve exceder 20 mg por dia quando a TARV utilizada for composta pelos antirretrovirais DRV/r, FPV/r, SQV/r ou somente o FPV. Além disso, atorvastatina é contraindicada com tipranavir (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

Foram verificadas as interações medicamentosas entre DRV/r administrado em combinação com rosuvastatina em um estudo de fase I realizado com 12 pacientes não infectados pelo HIV. Na presença de DRV/r e rosuvastatina, os níveis de colesterol e de triglicerídeos totais aumentaram em 10% ( $p = 0,007$ ) e 56% ( $p = 0,011$ ), respectivamente, enquanto que os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuíram em 13% ( $p = 0,006$ ) em relação à administração isolada de rosuvastatina. Não houve eventos adversos significativos atribuíveis à administração concomitante destes medicamentos e concluiu-se que os níveis de rosuvastatina aumentam na presença DRV/r (a AUC de rosuvastatina aumenta 48% com o uso de DRV, bem como um aumento de 139% na concentração plasmática), portanto a dose de rosuvastatina deve ser titulada cuidadosamente e usada a dose mais baixa necessária, associado

a uma monitorização cuidadosa em relação a possíveis toxicidades (SAMINENI *et al.*, 2012; GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

O EFV é associado com hiperlipidemia quando administrado concomitantemente com outros ARV. O EFV é tanto inibidor quanto indutor do citocromo P450 e da isoenzima CYP3A4 e, quando algumas estatinas são administradas concomitantemente, pode interferir na atividade inibitória da coenzima A hidroximetilglutaril redutase (HMG-COA) (GERBER *et al.*, 2005). Gerber e colaboradores (2005) conduziram um estudo nos Estados Unidos (*AIDS Clinical Trials Group*) com 52 pacientes sem a infecção pelo HIV para verificar as interações medicamentosas do EFV quando usado concomitantemente com sinvastatina, atorvastatina e orpravastatina. O EFV reduziu em 58% a concentração da sinvastatina, em 43% da atorvastatina, em 40% da orpravastatina ( $p = 0.005$ ) e reduziu a atividade inibitória da HMG-CoA redutase em 60% ( $p < 0.001$ ). Nenhuma estatina alterou a concentração do EFV no equilíbrio de *steady-state*. Concluiu-se que quando o EFV é administrado com sinvastatina, atorvastatina e orpravastatina interações medicamentosas em potencial podem ocorrer. A redução da atividade inibitória HMG-CoA pode resultar em diminuição da eficácia antilipidêmica nas doses usuais das estatinas estudadas.

Como os IP, as estatinas são metabolizadas pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, um aumento de até 30 vezes na AUC das estatinas pode ser observado quando administrados com IP. Tal interação pode provocar rabdomiólise. Apesar de rara, essa RAM é potencialmente significativa (ABOULAFIA; JOHNSTON, 2000; ABERG, 2009).

Embora os IP sejam a classe mais comumente associada ao desenvolvimento de dislipidemia, estudos demonstraram que certas combinações de ARV foram mais frequentemente associadas a anormalidades lipídicas. O RTV é mais comumente associado a níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides do que outros ARV (ABERG, 2009).

Um estudo comparou o uso de AZT/3TC/ABC, AZT/3TC/nelfinavir e estavudina/3TC/nelfinavir e sugeriu que diferenças nos sexos e na etnia também desempenham papéis importantes no perfil lipídico das PVHIV. Os pesquisadores observaram que, entre os que usaram nelfinavir, as mulheres eram mais propensas do que os homens a desenvolver níveis de colesterol e LDL aumentados, além disso a associação entre o sexo feminino e elevações de LDL foi ainda mais provável para

aqueles que usaram estavudina em vez de AZT. Os negros foram mais propensos do que brancos e hispânicos a desenvolver níveis de LDL aumentados. No geral, pacientes usando apenas ITRN apresentaram os parâmetros lipídicos mais favoráveis, mas esta combinação possui uma eficácia mais baixa do que os regimes contendo EFV e já não são usados pelas diretrizes nacionais e internacionais. O TDF apresentou o melhor perfil lipídico dentre os ITRNN. Para o grupo TDF na semana 24 houve uma diminuição no colesterol total e nos níveis de triglicérides de 17,5 mg/dL e 24 mg/dL, respectivamente, em comparação com o grupo placebo essa diminuição foi de 3,8 mg/dL e 3,4 mg/dL. Quando o grupo placebo passou a receber TDF nas semanas 24 a 48, o nível de colesterol total diminuiu em 12,1 mg/dL e o nível de TG diminuiu 22,0 mg/dL (KUMAR *et al.*, 2006).

### **3.3.8 TARV e medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC)**

Estudos mostram que é frequente o uso concomitante de medicamentos que atuam no SNC (MARZOLINI *et al.*, 2011). A seguir, os fármacos mais comumente envolvidos nestas interações.

#### **Antidepressivos**

A prevalência de distúrbios psiquiátricos em PVHIV é elevada quando comparado com pessoas sem esta condição (CIESLA; ROBERTS, 2001).

A paroxetina é metabolizada pelo CYP2D6 e também é um potente inibidor de CYP2D6. Portanto, a combinação de paroxetina com alguns IP, por exemplo FPV/r, pode resultar em potencial interação medicamentosa. O uso concomitante de substratos da CYP2D6 (tais como paroxetina) e ritonavir não é indicado, a menos que a relação risco e benefício destas combinações seja avaliada. No entanto, o efeito da administração de 100 mg RTV BID, como coadjuvante farmacológico, na concentração de paroxetina ainda não havia sido estabelecido até o estudo feito por Van der Lee e colaboradores (2007). O objetivo do estudo foi determinar o efeito do FPV/r na farmacocinética da paroxetina, já que havia evidências que os IP associados ao RTV inibiam o metabolismo da paroxetina mediado pela CYP2D6. Foi concluído que o FPV associado ao RTV diminuiu a AUC 0-24 da paroxetina (concentração total) em 55% e a C<sub>min</sub> diminuiu 40%. Portanto, a interação é clinicamente relevante e a



titulação para uma dose mais elevada de paroxetina pode ser necessária para que o efeito antidepressivo desejado seja alcançado (VAN DER LEE *et al.*, 2007).

Quando a trazodona é administrada concomitantemente com RTV, ocorre aumento do clearance da trazodona (de  $55 \pm 23$  para  $75 \pm 12$  ml/min,  $p < 0,001$ ), prolongamento do tempo de meia vida (de  $6,7 \pm 0,7$  para  $14,9 \pm 3,9$  h,  $p < 0,05$ ) e aumento das concentrações plasmáticas máximas (de  $842 \pm 64$  para  $1125 \pm 111$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). A coadministração de trazodona com RTV provocou aumento da sedação, fadiga e comprometimento do desempenho em comparação com a trazodona administrada com um placebo, portanto a diminuição da dosagem de trazodona é recomendada, bem como monitorização dos efeitos colaterais (GREENBLATT *et al.*, 2003).

O uso de bupropiona 100 mg liberação prolongada duas semanas antes e duas semanas após o tratamento com LPV/r 200/50 mg BID diminuiu a concentração máxima e AUC de bupropiona em 57% (IC 90%,  $p < 0,01$ ) e não ocorreu nenhuma alteração na farmacocinética do LPV/r (HOGELAND *et al.*, 2007).

### **Benzodiazepínicos**

Muitos benzodiazepínicos são comumente metabolizados via CYP3A4, como midazolam, alprazolam, clonazepam, diazepam e triazolam. Assim, inibidores da CYP3A4 podem gerar aumento da concentração plasmática desses benzodiazepínicos, resultando em possível toxicidade como alto nível de sedação e depressão do sistema nervoso central (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013). O uso de midazolam, triazolam e alprazolam é contraindicado com IP (BRACKETT *et al.*, 2013).

Os benzodiazepínicos variam em suas características farmacocinéticas, como tempo de meia vida, potência e metabolismo. Considerando as interações medicamentosas e o metabolismo pela CYP3A4, os benzodiazepínicos podem ser divididos em dois grupos principais (WYNN *et al.*, 2005):

- i) os triazolobenzodiazepínicos que incluem midazolam, triazolam e alprazolam e são quase exclusivamente biotransformados pela CYP3A4;
- ii) outros benzodiazepínicos, como lorazepam e diazepam, que são metabolizados pela uridina-difosfato glucoroniltransferase (UGT) e menos extensivamente metabolizados pela CYP3A4.

Um estudo desenvolvido por Greenblatt e colaboradores (2000) com a participação de 10 voluntários sadios e não infectados pelo HIV entre 22 e 44 anos de idade identificou que o RTV é inibidor da hidroxilação do alprazolam. Os voluntários foram divididos em grupos, sendo que um grupo recebeu 1 mg de alprazolam + 200 mg ritonavir e outro grupo recebeu placebo. Foi identificado que a coadministração de ritonavir e alprazolam produziu um prolongamento altamente significativo no tempo de meia vida do alprazolam, um aumento da AUC e uma redução do clearance renal. Em relação ao pico de concentração plasmática do alprazolam, não houve alteração tão significativa, devido a elevada biodisponibilidade oral desse medicamento (GREENBLATT *et al.*, 2000).

Essa inibição da CYP3A4 pode gerar aumento na concentração plasmática também do triazolam e do midazolam, levando a efeitos clínicos como aumento da sedação. O RTV também pode provocar indução da CYP3A4 e nessa situação pode ocorrer falha terapêutica e necessidade de ajuste de dose (WYNN *et al.*, 2005).

Outros benzodiazepínicos, como lorazepam e diazepam, são metabolizados pela uridina-difosfato glucoroniltransferase (UGT) e menos extensivamente metabolizados pela CYP3A4 e nenhum dado na literatura descreveu interações entre esses benzodiazepínicos e os ARV (WYNN *et al.*, 2005).

Flunitrazepam é um benzodiazepínico não disponível nos Estados Unidos, mas prescrito na Europa e na América Latina. Comumente usado em clubes de dança e discotecas, o flunitrazepam pode gerar euforia e tranquilidade, o que contribui para o seu potencial de abuso. O flunitrazepam é metabolizado principalmente pelas CYP3A4 e CYP2C19 (WYNN *et al.*, 2005). Os inibidores do CYP3A4, tais como RTV, elevam a concentração plasmática do flunitrazepam, gerando doses tóxicas, cujos efeitos incluem hipotensão, confusão, distúrbios visuais, retenção urinária e comportamento agressivo (SMITH; LARIVE; ROMANELLI, 2002).

## **Opioides**

Estudo com 1013 pacientes identificou que 19% das interações encontradas envolviam ARV com metadona (MARZOLINI *et al.*, 2011).

Em outro estudo foi verificado que quando voluntários sadios receberam RTV e/ou LPV/r com oxicodona por via oral ocorria aumento na concentração plasmática de oxicodona e seus efeitos foram amplificados. Percebeu-se que quando usada em associação com esses IP, uma redução na dose de oxicodona deve ser considerada

para evitar reações adversas relacionadas ao uso de opioides (NIEMINEN *et al.*, 2010).

Um estudo determinou as interações tanto clínicas quanto farmacocinéticas entre metadona e LPV/r. Os resultados demonstraram uma redução de 36% na AUC de metadona após a introdução de LPV/r, porém não houve sintomas de abstinência de opiáceos e nenhum ajuste da dose de metadona foi necessário (CLARKE *et al.*, 2002).

A concentração de metadona também foi mensurada em pacientes administrando abacavir (ABC) e APV. Assim como no estudo de Clark e colaboradores (2011), também foi observada uma diminuição da concentração original de metadona em aproximadamente 35%, porém nesse caso efeitos clínicos da retirada de opioides foram observados, como náuseas. Como APV e metadano são substratos para o citocromo P450 (CYP3A4), ocorre a redução da concentração da metadona devido a indução do citocromo P450 (CYP3A4) pelo APV (BART *et al.*, 2001).

O efeito do SQV 1000 mg associado ao RTV 100 mg na farmacocinética da metadona também foi observado em estudo com pacientes com sorologia negativa para HIV e em terapia com metadona. Não foram observadas reações adversas ou mudanças significativas nos parâmetros laboratoriais, nos eletrocardiogramas ou em sinais vitais dos pacientes submetidos ao estudo. Observou-se uma diminuição de 19% na AUC da metadona na presença do SQV/r, porém tal alteração não foi considerada significativamente relevante, portanto não são necessários ajustes de dose quando a metadona é administrada na dose de 60-120 mg por dia concomitantemente com SQV/r (JAMOIS *et al.*, 2009).

### **Antiepiléticos**

As interações entre antiepiléticos e ARV são consideradas como associações de risco, pois podem causar toxicidade medicamentosa. Quando essa associação é feita, é recomendado que seja feita monitorização terapêutica dos níveis séricos tanto dos ARV quanto dos antiepiléticos, a fim de se obter um controle adequado de convulsões, bem como evitar toxicidade (BERBEL GARCIA *et al.*, 2000).

Como o RTV é um inibidor do citocromo P450, principalmente da isoforma CYP3A4, e considerando que a carbamazepina é metabolizada também por esse subsistema, os níveis séricos de carbamazepina podem aumentar consideravelmente

quando for administrada concomitantemente com RTV (BERBEL GARCIA *et al.*, 2000).

### **3.3.9 TARV e anti-maláricos**

A cloroquina é um dos medicamentos utilizados no tratamento da malária e seu mecanismo de ação, bem como suas características farmacocinéticas estão bem elucidadas. Tal medicamento é metabolizado no fígado pela via do CYP2C8 e da CYP3A4 e apresenta atividade antirretroviral e potencialização do seu efeito quando coadministrada com IP, tais como LPV e RTV, devido a inibição do CYP3A4, levando a um aumento da concentração de cloroquina. ITRNN, tais como EFZ e NVP, podem levar a redução da concentração plasmática de cloroquina, pois induzem a atividade da CYP3A4. Um dos efeitos indesejáveis do uso do TDF é a probabilidade de comprometer a função renal. Tal condição pode levar a uma diminuição do clearance da cloroquina. A maioria dos estudos desencoraja o uso de medicamentos para o tratamento de malária com ITRN (FEHINTOLA *et al.*, 2011).

Um estudo para avaliar as interações medicamentosas entre amodiaquina e EFZ foi suspenso devido as enormes elevações das aminotransferases, provavelmente devido as altas concentrações de amodiaquina-quinoinina um metabólito hepatotóxico originado da metabolização via CYP3A4 da amodiaquina (GERMAN *et al.*, 2007).

### **3.3.10 TARV e anticoncepcionais**

Estudo clínico não randomizado e prospectivo conduzido por Nanda e colaboradores (2013), na África do Sul e Uganda, avaliou o efeito da administração de NVP com anticoncepcionais. Os critérios de inclusão foram: mulheres infectadas com HIV, ciclo menstrual regular, idade entre 18 e 35 anos e sem contraindicação ao uso de anticoncepcionais orais. Foram elegíveis 196 mulheres e formaram o grupo controle 206 não elegíveis. Foram avaliados parâmetros como ovulação e gestação. Não houve diferenças entre os casos e grupo controle, concluindo que a NVP não interfere no efeito dos anticoncepcionais.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar a prevalência de interações medicamentosas com a terapia antirretroviral e classificá-las de acordo com o potencial para interações significativas ou não em pessoas vivendo com HIV.

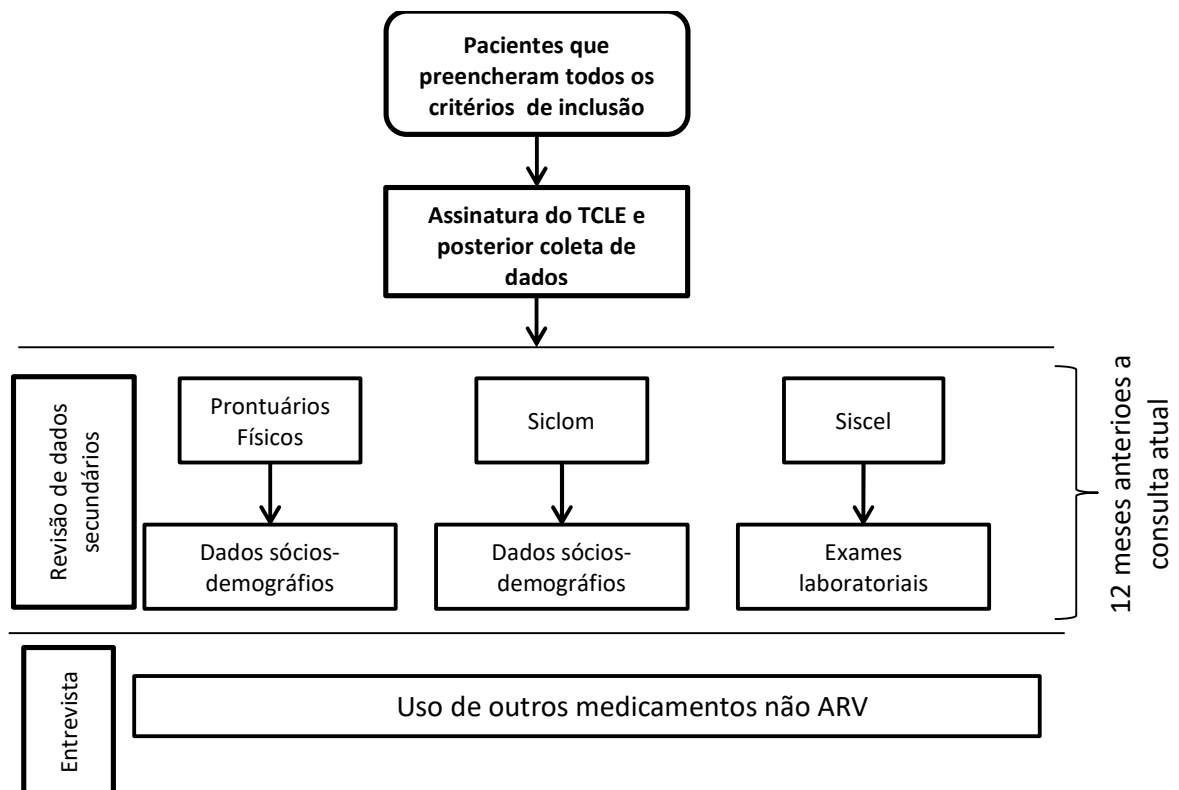
### **4.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar demograficamente e clinicamente a população exposta;
- elencar os medicamentos administrados pelos pacientes e identificar os tipos de medicamentos prescritos;
- avaliar se fatores sociodemográficos e clínico laboratoriais estão relacionados com a presença de interações medicamentosas.

## 5 PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1 Desenho

Trata-se de estudo descritivo e observacional de PVHIV com coleta de dados conduzida em Belo Horizonte, entre junho de 2015 a julho de 2016, no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas Parasitárias Orestes Diniz (CTR/DIP), vinculado ao Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG) e à Prefeitura de Belo Horizonte (PBH). No primeiro momento, a história clínica e os dados sociodemográficos foram coletados por meio da revisão de dados secundários: prontuários, Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel). A coleta de dados em prontuários médicos e na ferramenta de dispensação do Siclom compreendeu o período de 12 meses anteriores à consulta atual no CTR/DIP. No segundo momento, a PVHIV foi entrevistada para coletar dados referentes ao uso de outros medicamentos (FIG. 09).



**Figura 9: Coleta de dados**

Fonte: Dados da pesquisa.

## **5.2 Seleção de pacientes**

PVHIV foram selecionados para o estudo no dia de sua consulta médica no CTR/DIP. No primeiro momento a proposta do estudo foi apresentada a PVHIV, foi feito o convite para participar da pesquisa e apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B). Em seguida, para aqueles que aceitaram e assinaram o TCLE, o prontuário foi avaliado para verificar o atendimento aos critérios de elegibilidade.

## **5.3 Critérios de elegibilidade**

### **5.3.1 Critérios de inclusão**

- Diagnóstico da infecção pelo HIV;
- em uso de TARV;
- ter iniciado o tratamento no CTR/DIP e estar em acompanhamento médico neste serviço;
- acima de 18 anos de idade.

### **5.3.2 Critérios de exclusão**

- PVHIV que iniciaram o uso de terapia antirretroviral em regime de internação hospitalar;
- aqueles em uso de TARV para tratamento de exposição ocupacional ou não ocupacional;
- ter iniciado TARV para profilaxia da transmissão do HIV, ou seja, sem finalidade terapêutica;
- gestantes antes do ano de 2012;
- PVHIV que se recusarem a continuar na pesquisa.

## **5.4 Variáveis estudadas**

Características sócio demográficas:

- sexo;

- idade;
- cor (não autodeclarada);
- atividade geradora de renda.

Características clínicas:

- esquema ARV administrado: medicamentos e classe;
- utilização de outros medicamentos.

Características laboratoriais:

- última contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>;
- última carga viral do HIV.

## 5.5 Procedimentos

O recrutamento foi iniciado após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Foram obtidas as variáveis sociodemográficas e o esquema ARV administrado por meio de consulta as ferramentas cadastro de pacientes e histórico de dispensação do Siclom.

Foram obtidas, por meio de consulta ao Siscel, aos prontuários físicos dos participante e/ou entrevista, as características:

- última contagem de linfócitos TDC4<sup>+</sup> e última carga viral do HIV;
- utilização de outros medicamentos (medicamentos, classe farmacológica e indicação de uso);
- atividade geradora de renda.

Os medicamentos considerados foram aqueles utilizados pelos pacientes entre junho de 2015 a julho de 2016.

As interações medicamentosas foram consultadas utilizando o banco de dados de interações medicamentosas da Universidade de Liverpool (disponível em: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)). Essa base de dados agrega os resultados publicados, principalmente em estudos europeus e norte-americanos, para classificação de medicamentos definindo as administrações como contraindicadas ou como tendo evidência moderada ou alta interação com um ARV prescrito concomitantemente.

Identificados os medicamentos utilizados concomitantemente com os ARV, as interações foram classificadas por cor da seguinte forma:



- **cor vermelha:** interação medicamentosa clinicamente significativa. Os medicamentos **não devem** ser administrados concomitantemente;
- **cor alaranjada:** interação em potencial. É necessário monitorização terapêutica, **ajuste da dosagem do fármaco** ou do tempo da administração;
- **cor verde:** não é esperada nenhuma interação significativa;
- **cor preta:** não há dados claros, teóricos ou atuais para indicar quando a interação poderá ocorrer;
- n/a: não há dados na literatura.

As classificações encontradas foram disponibilizadas por meio de lembrete nos prontuários físicos do serviço de atenção especializada CTR/DIP para auxiliar a equipe multiprofissional do ambulatório na decisão clínica, visando sempre aumentar a segurança da PVHIV na utilização de seus medicamentos.

Todos os dados extraídos foram compilados nos prontuários de acompanhamento de cada paciente (Anexo C) e digitados no programa Epidata® 3.1 e a análise exploratória das informações coletadas foi feita.

## 5.6 Cálculo da amostra

O cálculo do tamanho da amostra se baseou na prevalência de interações medicamentosas com TARV (69,9%) descrita na literatura internacional (FARHOUDI *et al.*, 2015). Realizou-se o cálculo por estimativa de proporção populacional, utilizando-se o programa Open Epi versão 3.01. Considerando o número médio de pacientes adultos atendidos no serviço ao ano (4.000), tamanho da população, nível de confiança de 0,95 e precisão absoluta de 0,05, obteve-se o número de 304 pacientes.

## 5.7 Análise estatística

As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados computadorizado, utilizando-se o software Epi Data versão 3.1. Para a análise estatística, foi utilizado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18.0.

Para avaliar a prevalência das interações medicamentosas dividiu-se o número de interações encontradas pelo número de PVHIV estudadas. Para avaliar a normalidade de distribuição das variáveis contínuas foi utilizado o teste de *Shapiro Wilk*. Como as variáveis não apresentaram distribuição normal, foram descritas na forma mediana e intervalo interquartil e foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* (dois grupos) na comparação das medianas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado ou pelo Teste Exato de Fisher.

Na análise univariada com desfecho presença de interação medicamentosa as variáveis numéricas idade e número de medicamentos coadministrados foram analisadas pelo teste de *Mann-Whitney*. As variáveis categóricas sexo, esquema de TARV, última contagem de linfócitos TCD4+ e último exame de carga viral foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. Aquelas que apresentaram valor de p menor que 0,20 foram consideradas no ajuste do modelo multivariado.

Na análise multivariada, ajustou-se o modelo de regressão de *Poisson* com matriz de covariâncias robusta. O nível de significância aplicado nesta análise foi de 0,05. A força da associação entre as variáveis de exposição selecionadas foi estimada pelo *Odds Ratio* (OR).

## **5.8 Aspectos éticos**

Esse projeto foi realizado de acordo com a Recomendação nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/CONEP, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e aprovado com o registro CAAE n. 50837015.7.0000.5149 (Anexo A).

Todos os indivíduos que participaram receberam informações detalhadas e aqueles que concordaram em participar assinaram o TCLE (Anexo B). Todo o sigilo e confidencialidade dos dados foram garantidos.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características sociodemográficas e laboratoriais

As características gerais dos participantes estão listadas na Tabela 3. Foram incluídos 304 participantes.

Para a maioria dos pacientes (228) a idade estava abaixo de 50 anos de idade (75%). A média de idade foi de 40,1 anos.

O sexo masculino foi predominante (202- 66,4%) e o sexo feminino 99 mulheres (32,6%) – três formulários sem este dado (1%).

Em relação a cor não autodeclarada, 55 pacientes foram caracterizados como brancos (18,8%), 28 como pretos (9,2%), 115 como pardos (37,8%) e 104 pacientes a cor não foi classificada (34,2%).

Em relação a atividade geradora de renda, 104 (34,2%) responderam estar envolvido com alguma atividade geradora de renda e 27 (8,9%) pacientes responderam não estar envolvido. Dos 304 pacientes estudados, 173 (56,9%) não relataram se estavam envolvidos ou não com alguma atividade (TAB. 3).

Na Tabela 3 também estão descritos os intervalos para os valores de carga viral e contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>. Um pouco mais da metade dos pacientes apresentou valores de linfócitos TCD4<sup>+</sup> acima de 500 células/mm<sup>3</sup> (50,7%); 35 (11,5%) apresentaram contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> entre 350-500 células/mm<sup>3</sup>; 61 (20,1%) apresentaram contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup> e não foi possível localizar os exames de 54 pacientes (17,7%).

Em relação aos valores de carga viral, 198 pacientes apresentaram valores de carga viral não detectáveis (65,1%), enquanto 48 (15,8%) apresentaram carga viral acima de 40 cópias/ml.

Não foi possível localizar os exames de carga viral de 58 pacientes (19,1%).

**Tabela 3: Características sociodemográficas e laboratoriais das 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016.**

Características		Frequência (n = 304)	Porcentagem (%)	Porcentagem válida (%)
Idade (anos)	< 50	228	75	76
	≥ 50	72	23,7	24
Sexo	Masculino	202	66,4	67,1
	Feminino	99	32,6	32,9
Cor da Pele	Branca	57	18,8	28,5
	Preta	28	9,2	14
	Parda	115	37,8	57,5
Atividade Geradora de Renda	Sim	104	34,2	36
	Não	27	8,9	9,3
Média de contagem de linfócitos CD4+ (cels/mm <sup>3</sup> )	< 350 cels/mm <sup>3</sup>	61	20,1	24,4
	351 - 500 cels/mm <sup>3</sup>	35	11,5	14
	> 500 cels/mm <sup>3</sup>	154	50,7	61,6
Carga viral (cópias/ml)	Não detectado	198	65,1	80,5
	> 40 cópias/ml	48	15,8	19,5

Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.2 TARV e uso de outros medicamentos

O esquema antirretroviral mais comumente usado foi estruturado com ITRNN (64,2%). A associação de efavirenz, tenofovir e lamivudina (EFZ+TDF+3TC) esquema de primeira escolha no protocolo nacional até 2016 foi a mais utilizada pelos participantes (42,8%); 15,8% estavam em uso da associação efavirenz, zidovudina e lamivudina (EFZ+AZT+3TC).

Esquema estruturados com IP foram assim distribuídos: 15,8% estavam em uso da associação atazanavir/ ritonavir, tenofovir e lamivudina (ATV/r+TDF+3TC); 6,9% estavam em uso da associação lopinavir/ritonavir, tenofovir e lamivudina (LPV/r+TDF+3TC); 3,9% estavam em uso da associação lopinavir/ritonavir, zidovudina e lamivudina (LPV/r+AZT+3TC); 3,3% estavam em uso da associação atazanavir/ ritonavir, zidovudina e lamivudina (ATV/r+AZT+3TC); 0,7% estavam em uso da associação lopinavir/ritonavir, abacavir e lamivudina (LPV/r+ABC+3TC) e 0,7% estavam em uso da associação fosamprenavir/ritonavir, tenofovir e lamivudina (FPV/r+TDF+3TC).

Os esquemas de 3ª linha, de acordo com o protocolo nacional, foram utilizados por oito pacientes (2,6%): sete pacientes (2,3%) em uso da associação darunavir, ritonavir, raltegravir, tenofovir e lamivudina (DRV+RTV+RAL+TDF+3TC) e um paciente (0,3%) em uso da associação darunavir, ritonavir, raltegravir, abacavir e lamivudina (DRV+RTV+RAL+ABC+3TC). A Tabela 4 apresenta os esquemas ARV utilizados.

**Tabela 4: Esquema de TARV utilizados por 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016**

	Frequência (n=304)	Porcentagem (%)
EFZ+TDF+3TC	130	42,8
EFZ+AZT+3TC	48	15,8
ATV+RTV+TDF+3TC	48	15,8
LPV+RTV+TDF+3TC	21	6,9
LPV+RTV+AZT+3TC	12	3,9
NVP+AZT+3TC	10	3,3
ATV+RTV+AZT+3TC	10	3,3
DRV+RTV+RAL+TDF+3TC	7	2,3
NVP+TDF+3TC	4	1,3
EFZ+ABC+3TC	2	0,7
LPV+RTV+ABC+3TC	2	0,7
FPV+RTV+TDF+3TC	2	0,7
DRV+RTV+EFZ+TDF+3TC	2	0,7
ATV+RTV+ABC+3TC	1	0,3
FPV+RTV+AZT+3TC	1	0,3
DRV+RTV+TDF+3TC	1	0,3
DRV+RTV+RAL+ABC+3TC	1	0,3
EFZ+LPV+RTV+AZT+3TC	1	0,3
DDI+TDF+3TC	1	0,3

Notas: ABC, Abacavir; 3TC, lamivudina; ATV, Atazanavir; AZT; Zidovudina; DRV, Darunavir; DDI, didanosina; EFZ, Efavirenz; FPV, Fosamprenavir; LPV, Lopinavir; NVP, Nevirapina; RAL, Raltegravir; RTV, Ritonavir; TDF, Tenofovir.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação ao uso individual dos antirretrovirais, 100% das PVHIV estavam em uso de lamivudina e 63,8% de EFZ e NVP (59,2% e 4,6% respectivamente). Estavam em uso TDF 53,9%; 36,2% em uso do RTV (*booster*); e 59% em uso de ATV. Os antirretrovirais menos utilizados foram ddl (0,3%), fosamprenavir (1%), raltegravir (2,6%) e darunavir (3,6%) (TAB. 5).

Em relação ao número de interações medicamentosas, o EFZ foi o ARV que apresentou maior número de interações com outros medicamentos (21,9%), entretanto, não foi o ARV que apresentou o maior número de interações medicamentosas clinicamente significativas (TAB. 6). O ATV foi o antirretroviral que mais apresentou interações consideradas como interação medicamentosa clinicamente significativa (39,1%), em que ele não poderia ser administrado concomitantemente com os outros medicamentos que o paciente fazia uso. O darunavir (DRV) também apresentou considerado número de interações medicamentosas clinicamente significativas (26,1%) (TAB. 6). Os ARV ABC, ddl, FPV, LPV, NVP, RAL, TDF e AZT não apresentaram nenhuma interação clinicamente significativa com os outros medicamentos, entretanto somente os ARV ABC e ddl não apresentaram nenhuma interação em potencial (TAB. 6).

O ARV ETR, T20, MVQ e TPV não foram utilizados por nenhum paciente e por isso não estão descritos nas tabelas.

**Tabela 5: Frequência de uso de ARV e de qualquer interação medicamentosa com outros medicamentos nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.**

ARV	Número de pacientes e interações por ARV	
	Número de pacientes por ARV	Número de interações
EFZ - n (%)	180 (59,2)	102 (21,9)
RTV - n (%)	110 (36,2)	92 (19,8)
ATV - n (%)	59 (19,4)	71 (15,3)
AZT - n (%)	82 (27,0)	26 (5,6)
3TC - n (%)	304 (100)	53 (11,4)
TDF - n (%)	164 (53,9)	59 (13,3)
LPV - n (%)	39 (12,8)	21 (4,8)
DRV - n (%)	11 (3,6)	15 (3,2)
NVP - n (%)	14 (4,6)	16 (3,4)
RAL - n (%)	8 (2,6)	7 (1,5)
FPV - n (%)	3 (1,0)	3 (0,6)
ABC - n (%)	54 (17,8)	0 (0,0)
ddl - n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)
Total - n (%)	1029 (100,0)	465 (100,0)

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 6: Frequência de interações medicamentosas clinicamente significativas ou potenciais entre os ARV e outros medicamentos nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016**

ARV	Número de interações por ARV		Total
	Interações clinicamente significativas	Interações em potencial	
ATV - n (%)	9 (39,1)	62 (14,0)	71 (15,3)
DRV - n (%)	6 (26,1)	9 (2,0)	15 (3,2)
RTV - n (%)	4 (17,4)	89 (19,9)	92 (19,8)
EFZ - n (%)	3 (13,0)	99 (22,4)	102 (21,9)
3TC - n (%)	1 (4,3)	52 (11,8)	53 (11,4)
TDF - n (%)	0 (0,0)	59 (13,3)	59 (12,7)
AZT - n (%)	0 (0,0)	26 (5,9)	26 (5,6)
LPV - n (%)	0 (0,0)	21 (4,8)	21 (4,5)
NVP - n (%)	0 (0,0)	16 (3,6)	16 (3,4)
RAL - n (%)	0 (0,0)	7 (1,7)	7 (1,5)
FPV - n (%)	0 (0,0)	3 (0,7)	3 (0,6)
Total - n (%)	23 (100,0)	442 (100,0)	465 (100,0)

Fonte: Dados da pesquisa.

A frequência de interações medicamentosas por medicamento segundo dados da literatura está apresentada na TAB. 7. O antibiótico sulfametoxazol+trimetropina representou 33,9% das interações, sendo 33,0% delas com ITRN; os benzodiazepínicos representaram 25,8% das interações, sendo 13,7% delas com IP (incluindo RTV); as estatinas 17,7% das interações, 9,7% delas com IP (incluindo RTV); os antidepressivos 15,3% das interações, sendo 11,3% delas com o IP (incluindo RTV); o estabilizador de humor carbonato de lítio 5,7% das interações, sendo 4% delas com ITRN e os medicamentos utilizados para disfunção erétil 1,7% das interações, todas com ITRNN.

Já a frequência de interações medicamentosas por classe farmacológica segundo dados da literatura está apresentada na tabela 8. A administração

concomitante de RTV e antihipertensivos levou a um maior número de interações medicamentosas (19,0%), seguido da administração concomitante dessa classe com ATV e EFZ (ambos 11,9%). O RTV foi o ARV que mais apresentou interações medicamentosas com as classes elencadas (29,8%), seguido do EFZ (24,0%), do ATV (22,6%) e do TDF (7,1%). Os ARV DRV, LPV e NVP foram os que apresentaram um menor número de interações medicamentosas com as classes descritas (5,9%; 5,9% e 4,7%, respectivamente).

Considerando especificamente as interações clinicamente significativas e os medicamentos coadministrados, a sinvastatina representou o medicamento que mais apresentou interações clinicamente significativas (26,1%), seguido do mesilato dihidroergotamina (21,7%), do omeprazol (21,7%) e do fenobarbital (13%). Os medicamentos que também apresentaram interações clinicamente significativas, porém com uma frequência menor, foram fenitoína (8,7%), pantoprazol (4,3%) e associação de sulfametozaxol e trimetropina (4,3%). As classes que mais interagiram com os medicamentos acima descritos foram os IP (65,3%), os ITRNN (13,0%). O RTV também apresentou considerada interação medicamentosa (17,4%) (TAB. 9).

Considerando especificamente as interações potenciais e os outros medicamentos coadministrados sulfametoxazol associado ao trimetropina (77,3%), carbonato de lítio (13,2%), sinvastatina (5,7%) e sildenafila (2,8%) foram os medicamentos que mais apresentaram essas interações (TAB. 10).

Em relação as interações medicamentosas potenciais e as classes de ARV, os ITRN foram os que mais apresentaram interações potenciais (32,1%), seguido dos ITRNN (25,2%), IP (1,8%) e inibidores de integrase (1,8%) (TAB. 11).

No Apêndice B estão descritos os medicamentos mais utilizado pelos pacientes. Os analgésicos dipirona (57 pacientes) e paracetamol (50 pacientes) foram os medicamentos mais utilizados pelos pacientes. Dentre os antimicrobianos, a associação sulfametoxazol e trimetropina foi a mais utilizada (37 pacientes), seguido da amoxicilina (22) e azitromicina (16).

No Apêndice A estão descritos medicamentos que apresentam alguma interação medicamentosa em potencial e com qual classe de ARV.

**Tabela 7: Frequência de interações medicamentosas por classe de ARV com outros medicamentos segundo dados da literatura nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016**

Classes e outros medicamentos	Frequência de interações por classe de ARV			
	ITRN	ITRNN	IP/RTV	Total
Sulfametoxazol+trimetropina - n (%)	41 (33,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	42 (33,9)
Benzodiazepínicos -n (%)	3 (2,4)	12 (9,7)	17 (13,7)	32 (25,8)
Estatinas -n (%)	0 (0,0)	10 (8,1)	12 (9,7)	22 (17,7)
Antidepressivos - n (%)	0 (0,0)	5 (4,0)	14 (11,3)	19 (15,3)
Medicamentos utilizados para a disfunção erétil - n (%)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,7)
Carbonato de lítio - n (%)	5 (4,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	7 (5,7)
Total - n (%)	49 (39,5)	30 (24,2)	45 (36,3)	124 (100)

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 8: Frequência de interações medicamentosas por ARV e classes de outros medicamentos segundo dados da literatura nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.**

Classe Outros medicamentos	Frequência de interações medicamentosas por ARV e por algumas classes de outros medicamentos							
	ATV	DRV	EFZ	LPV	NVP	RTV	TDF	Total
Antihipertensivos - n (%)	10 (11,9)	3 (3,5)	10 (11,9)	3 (3,5)	0 (0,0)	16 (19,0)	3 (3,5)	45 (53,6)
Ansiolíticos/hipnóticos - n (%)	5 (5,9)	2 (2,3)	9 (10,7)	1 (1,2)	4 (4,7)	8 (9,5)	1 (1,2)	30 (35,8)
Antiplaquetários - n (%)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (2,3)	5 (5,9)
Vasoconstritores- n (%)	3 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,9)
Total - n (%)	19 (22,6)	5 (5,9)	20 (24,0)	5 (5,9)	4 (4,7)	25 (29,8)	6 (7,1)	84 (100)

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 9: Frequência de interações medicamentosas clinicamente significativas por classe de ARV nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016**

Outros medicamentos	Frequência de interações clinicamente significativas por classe de ARV				
	IP	ITRN	ITRNN	RTV	Total
Sinvastatina - n (%)	3 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	6 (26,1)
Mesilato di-hidroergotamina - n (%)	1 (4,3)	0 (0,0)	3 (13,0)	1 (4,3)	5 (21,7)
Omeprazol - n (%)	5 (21,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (21,7)
Fenobarbital - n (%)	3 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,2)
Fenitoína - n (%)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)
Pantoprazol - n (%)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)
Sulfametoxazol+trimetropina - n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (4,3)
Total - n (%)	15 (65,3)	1 (4,3)	3 (13,0)	4 (17,4)	23 (100)

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 10: Frequência de interações potenciais por ARV nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016.**

Outros medicamentos	Frequência de interações potenciais por ARV							
	ATV	AZT	3TC	EFZ	LPV	RTV	TDF	Total
Sulfametoxazol+trimetropina - n (%)	0 (0,0)	8 (15,1)	33 (62,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (77,3)
Carbonato de lítio-n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	3 (5,7)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (3,8)	7 (13,2)
Sinvastatina - n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,7)
Sildenafil - n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (3,8)
Total - n (%)	2 (3,8)	8 (15,1)	36 (67,9)	3 (5,6)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	53 (100)

Fonte: Dados da pesquisa.



**Tabela 11: Frequência de interações potenciais por classe de ARV nas 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016**

Outros medicamentos	Frequência de interações potenciais por classe de ARV				
	ITRN	ITRNN	IP	II	Total
Sulfametoxazol+trimetropina - n (%)	41 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (10,0)
Clonazepam - n (%)	1 (2,4)	9 (2,2)	12 (2,9)	0 (0,0)	22 (5,3)
Losartana - n (%)	0 (0,0)	7 (17,1)	14 (3,4)	0 (0,0)	21 (5,1)
Ibuprofeno - n (%)	14 (3,4)	6 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (5,12)
Nimesulida - n (%)	8 (19,5)	11 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (4,6)
Sulfadiazina - n (%)	10 (2,4)	3 (0,7)	4 (0,9)	0 (0,0)	17 (4,1)
Atenolol - n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (2,9)	0 (0,0)	12 (2,9)
Fenobarbital - n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	7 (17,1)	3 (0,7)	11 (2,7)
Amitriptilina - n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	10	0 (0,0)	10 (2,4)
Diclofenaco - n (%)	5	4 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (2,2)
Fenitoína - n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	6 (1,5)	2 (0,5)	9 (2,2)
Outros*	51 (12,4)	63 (15,4)	103 (25,12)	2 (0,5)	219 (53,4)
Total - n (%)	132 (32,1)	103 (25,2)	168 (40,9)	7(1,8)	410 (100)

Nota: Apêndice 2.

Fonte: Dados da pesquisa.

### 6.3 Prevalência de interações medicamentosas

Dos 304 participantes, 152 apresentaram interação entre a TARV e outro medicamento e 152 pacientes não apresentaram nenhuma interação (TAB. 12).

**Tabela 12: Prevalência de interações medicamentosas com a TARV em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016**

Presença de interações medicamentosas	Frequência (n=304)	Porcentagem (%)	Porcentagem cumulativa (%)
Não	152	50,0	50,0
Sim	152	50,0	100,0
Total	304	100,0	

Fonte: Dados da pesquisa.

### 6.4 Interações medicamentosas e idade

Os participantes abaixo de 30 anos representaram 23,3% da população, os participantes entre 30 a 50 anos 52,7%; e os participantes acima de 50 anos 24,0% da população total.

Considerando como corte a idade de 50 anos, os participantes abaixo dessa idade representaram 76,0 % da população e os participantes com 50 anos ou acima 24,0% da população total.

Dos 152 participantes que não apresentaram nenhuma interação medicamentosa com outros medicamentos, 26,5 % eram participantes abaixo de 30 anos; 57,0% 30 a 50 anos e 16,6 % acima de 50 anos (TAB. 13).

Houve diferença estatisticamente significativa na quantidade de interações medicamentosas dos ARV com outros medicamentos de acordo com a faixa etária ( $p = 0,007$ ) (TAB. 13).

Não foram descritas as idades de quatro PVHIV (1,3%).

**Tabela 13: Quantidade de interações medicamentosas por idade nas 300 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016**

Idade (anos)	Presença de interações		Total
	Não	Sim	
≤ 30- n (%)	40 (26,5)	30 (20,1)	70 (23,3)
30 a 50 - n (%)	86 (56,9)	72 (48,3)	158 (52,7)
≥ 50 - n (%)	25 (16,6)	47 (31,5)	72 (24,0)
Total - n (%)	151 (100,00)	149 (100,00)	300 (100,0)

Notas: Teste Qui-Quadrado  $p = 0,007$ .

Fonte: Dados da pesquisa.

As PVHIV com mais de 50 anos foram as que mais apresentaram interações medicamentosas com outros medicamentos (66,0%) (TAB 14).

Houve diferença estatisticamente significativa na frequência de interações medicamentosas dos ARV com outros medicamentos de acordo com a faixa etária ( $p = 0,002$ ) (TAB.14).

Não foram descritas as idades de quatro PVHIV (1,3%).

**Tabela 14: Frequência de interações medicamentosas por idade nas 300 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência de Belo Horizonte, 2015-2016**

Presença de interações	Idade (anos)		Total
	< 50	≥ 50	
Não - n (%)	126 (55,0)	25 (34,0)	151 (76,0)
Sim - n (%)	102 (45,0)	47 (66,0)	149 (24,0)
Total - n (%)	228 (100,00)	72 (100,00)	300 (100,0)

Teste Qui-Quadrado  $p = 0,002$ .

Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.5 Polifarmácia

Em relação ao número de medicamentos utilizados, 96 pacientes (31,6%) não administravam nenhum outro medicamento além da TARV e 208 pacientes (68,4%) administravam pelo menos medicamento. Entre os 304 pacientes, 137 (45,1%) administravam de um a quatro medicamentos e 71 (23,3 %) administravam cinco ou mais medicamentos (TAB. 15).

**Tabela 15: Polifarmácia e número de medicamentos utilizados por 304 PVHIV acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016**

Número de medicamentos	Frequência (n = 304)	Porcentagem (%)	Porcentagem cumulativa (%)
0	96	31,6	31,6
1 a 4	137	45,1	76,7
≥ 5	71	23,3	100,0

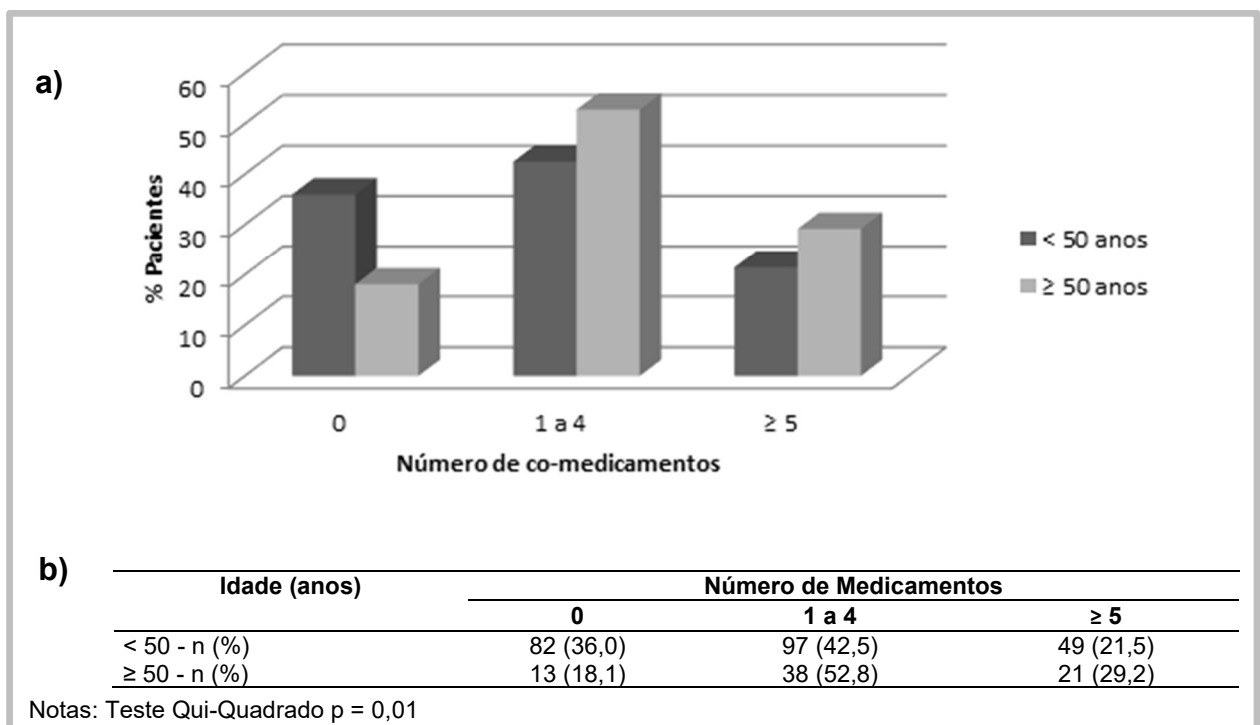
Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação ao uso de medicamentos utilizados por faixa etária, PVHIV acima ou com idade igual a 50 anos representaram a faixa etária que mais utilizou cinco ou mais co-medicamentos em comparação a pacientes mais jovens [29,2 % (49/300) versus 21,5% (49/300)] (FIG. 10).

Em contrapartida, PVHIV mais jovens (abaixo de 50 anos) foram os que menos utilizaram medicamentos. O uso de nenhum medicamento nessa faixa etária correspondeu a 36% e acima ou igual a 50 anos 18,1% (FIG. 10).

Houve diferença estatisticamente significativa na quantidade de medicamentos utilizados de acordo com a faixa etária ( $p = 0,01$ ) (FIG. 10).

Não foram descritas as idades de quatro PVHIV (1,3%).



**Figura 10: (a) e (b) Número de outros medicamentos utilizados em pacientes por idade, abaixo de 50 anos e acima ou igual a 50 anos. (a) Cada barra representa a porcentagem de pacientes que utilizam um ou mais fármaco.**

Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.6 Interações medicamentosas e impacto na efetividade da TARV

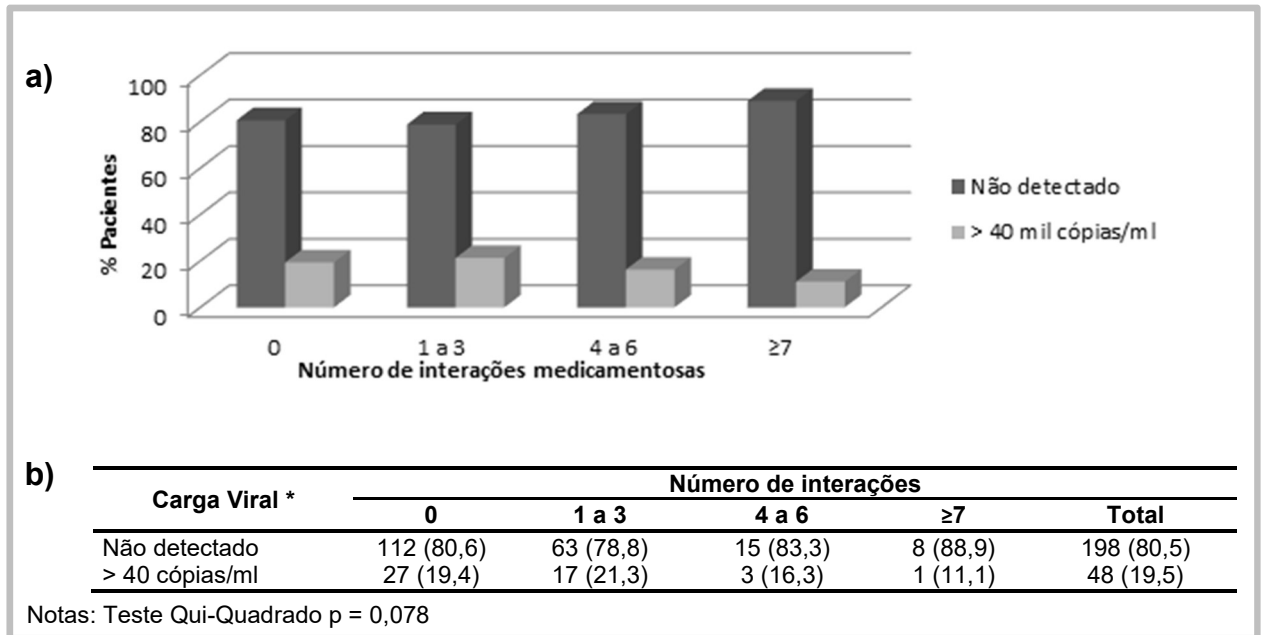
Para as PVHIV sem nenhuma interação medicamentosa a efetividade da TARV foi de 80,5%, ou seja, carga viral abaixo de 40 cópias/mL. Apenas 48 pacientes (19,5%) apresentaram valor de carga viral acima de 40 cópias/ml. Não foram localizados exames de 54 pacientes (17,8%) (FIG. 11).

O valor da carga viral foi utilizado como um dos parâmetros para estimar o impacto das interações medicamentosas em relação a efetividade do tratamento. Mesmo quando os participantes apresentaram sete ou mais interações medicamentosas entre os ARV e os comedimentos, 88,9% mantiveram a carga viral indetectável ( $p = 0,078$ ) e 11,1% apresentaram valor de carga acima de 40 cópias/ml (FIG. 11).

Apresentaram valor de Linfócitos TCD4<sup>+</sup> abaixo de 350 mm<sup>3</sup>/ml 61 participantes (24,4%); entre 351 e 500 mm<sup>3</sup>/ml 35 participantes (14,0%); e acima de 501 mm<sup>3</sup>/ml 154 participantes (61,6%). Não foram localizados exames de 58 participantes (19,1%) (FIG. 11).

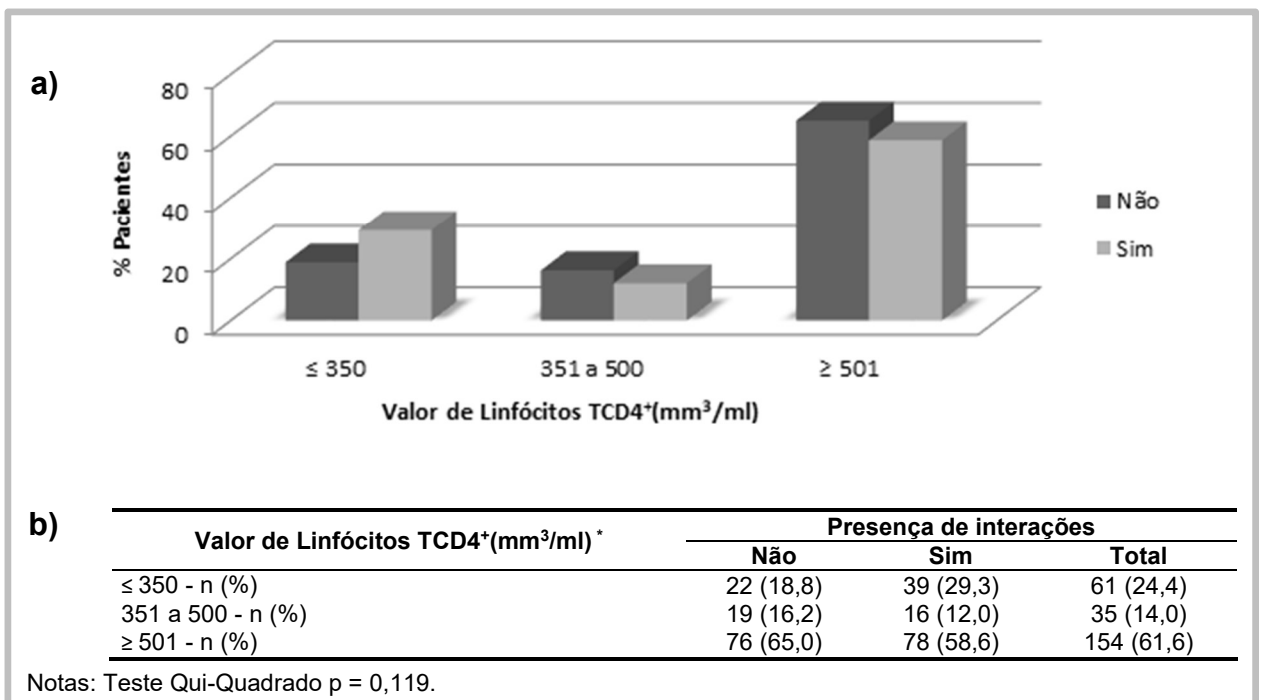
O valor de linfócitos TCD4<sup>+</sup> foi o outro parâmetro utilizado para estimar o impacto das interações medicamentosas em relação a efetividade do tratamento ( $p=0,119$ ). Setenta oito participantes (58,6%) apresentaram valor de linfócitos TCD4<sup>+</sup> acima de 501 mm<sup>3</sup>/ml mesmo quando apresentaram alguma interação medicamentosa entre a TARV e outros medicamentos, bem como 76 participantes (65,0%) apresentaram valor de linfócitos TCD4<sup>+</sup> acima de 501 mm<sup>3</sup>/ml quando não apresentaram nenhuma interação medicamentosa entre a TARV e outros medicamentos (FIG. 12).

Portanto, não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o número de interações medicamentosas e a efetividade da TARV considerando os valores de TCD4<sup>+</sup> avaliados.



**Figura 11:** (a) e (b) Valor de carga viral de acordo com a quantidade de interações medicamentosas entre os ARV e outros medicamentos. (a) Cada barra representa a porcentagem de pacientes que utilizam um ou mais fármacos e o valor do último exame de carga viral realizado pelo paciente.

Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura 12:** (a) e (b) Valor de linfócitos TCD4+ de acordo com a presença ou não de interações medicamentosas entre os ARV e outros medicamentos. (a) Cada barra representa a porcentagem de pacientes que apresentação ou não interações medicamentosas e o valor do último exame Linfócitos TCD4+ (mm³/ml) realizado pelo paciente.

Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.7 Análise uni e multivariada

A mediana idade foi 39 anos para pacientes que apresentaram interação medicamentosa e 43 anos para pacientes que não apresentaram interação medicamentosa com a TARV (FIG. 13).

A mediana de contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> foi 617/mm<sup>3</sup> para os participantes que apresentaram interação medicamentosa e 566/mm<sup>3</sup> para pacientes que não apresentaram interação medicamentosa com a TARV (FIG. 14).

A mediana para os números de medicamentos coadministrados foi de quatro para os pacientes que apresentaram interação medicamentosa e de 0 para os pacientes que não apresentaram interação medicamentosa com a TARV (FIG. 15).

Em relação aos resultados da análise univariada, a idade avançada (OR = 1,028, IC 95% = 1,008 - 1,049, p = 0,003) e o número de medicamentos coadministrados (OR = 2,59, IC 95% = 2,066 - 3,217; p = 0,001) foram identificados como fatores associados independentes para o desenvolvimento de interações medicamentosas.

Em relação aos resultados da análise multivariada, pelo modelo de regressão de Poisson com matriz de covariâncias robusta, o número de medicamentos coadministrados (OR = 1,129, IC 95% = 1,111 - 1,147; p = 0,001) e TARV com IP e RTV (OR = 1,101, IC 95% = 1,004 - 1,209; p = 0,04) foram identificados como fatores associados independentes para o desenvolvimento de interações medicamentosas.

Assim, tais variáveis foram consideradas como fatores de risco, pois aumentando o número de medicamentos coadministrados, administrando um esquema de TARV com IP, aumenta-se a possibilidade de desenvolvimento de interações medicamentosas (TAB. 16).

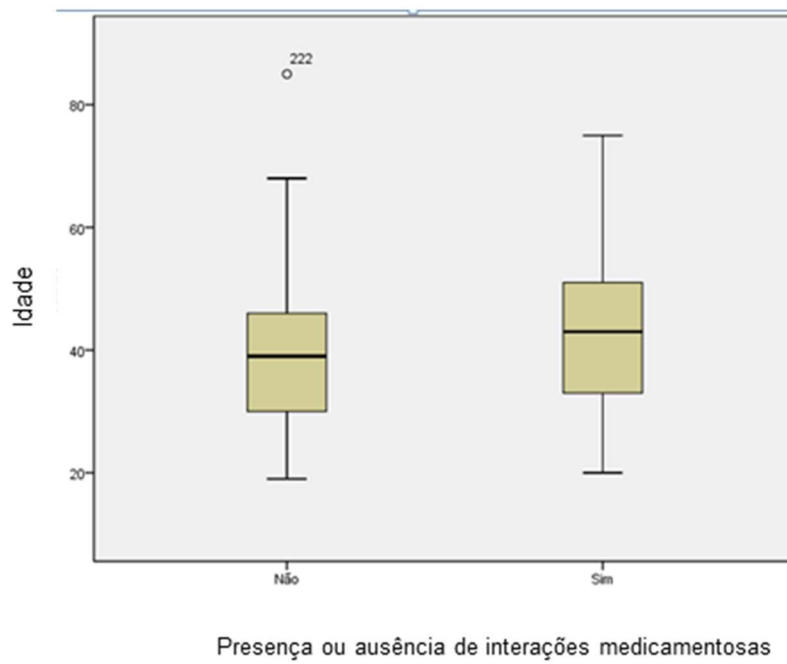
Aumentando a inclusão de um medicamento no esquema do paciente aumenta-se em 12,9% (IC 95% - 11,1% - 14,7%) a chance de ele apresentar interação medicamentosa. E a inclusão de IP no esquema TARV aumenta em 10% (IC 95% = 0,4 - 20,9%) a chance de apresentar interação medicamentosa.

**Tabela 166: Comparação de diferentes características demográficas e clínicas em pacientes com e sem interações medicamentosas (n = 304) acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, 2015-2016**

		Pacientes com interação (n = 152)	Pacientes sem interação (n = 152)	OR (95%) [valor p] Não ajustada	OR (95%) [valor p] Ajustada
Sexo <sup>3</sup>	Masculino - n (%)	97 (63,8)	105 (69,1)	1,084	
	Feminino - n (%)	54 (35,5)	45 (29,6)	(0,670-1,753)	-
				[0,743] 1	
Idade (anos) <sup>4</sup>	Mediana (intervalo interquartil)	39 (40-46)	43 (33-51)	1,0282	-
				(1,008-1,049)	
				[0,003]	
Número de medicamentos coadministrados	Mediana (intervalo interquartil)	4 (2-6)	0 (0-1)	2,59 <sup>2</sup>	1,129
				(2,086-3,217)	(1.111-1.147)
				[< 0,001]	[< 0,001]
Esquema TARV	Presença de IP e <i>booster</i> RTV - n (%)	112 (80,6)	86 (80,4)	1,581	1,101
	Ausência de IP e <i>booster</i> RTV- n (%)	21 (19,4)	21 (19,6)	(0,987-2,534)	(1,004-1,209)
				[0,056]	[ 0,04]
Contagem de linfócitos TCD4 <sup>+</sup> (/mm <sup>3</sup> ) <sup>5</sup>	Mediana (intervalo interquartil)	617 (422 - 767)	566 (319 - 806)	1,000	-
				(0,999 - 1,000)	
				[0,254]	
Resultado carga viral (cópias/ml) <sup>6</sup>	Não detectado	112 (80,6)	86 (80,4)	1,013	
	> 40	27 (19,4)	21 (19,6)	(0,536-1,913)	-
				[0,968] 1	

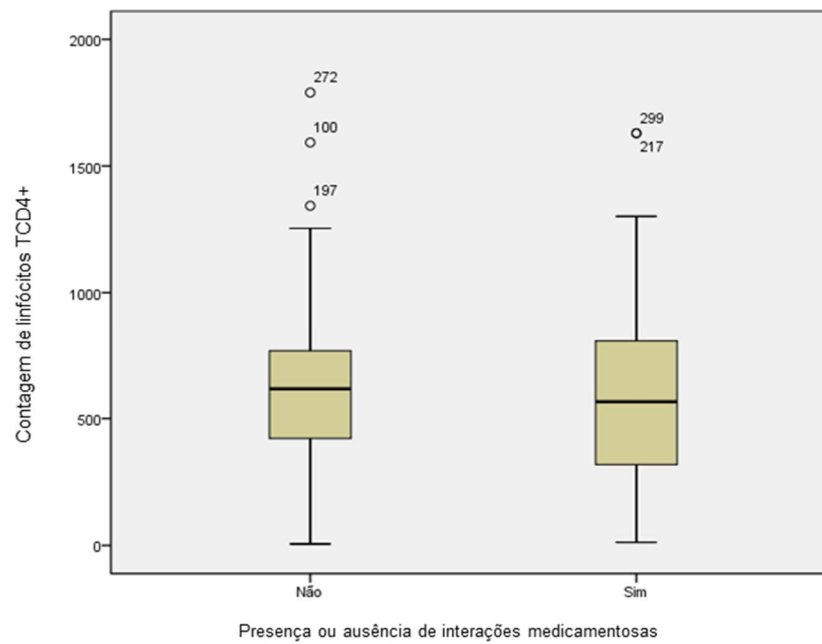
Notas: <sup>1</sup> Teste qui-quadrado; <sup>2</sup> Mann Whitney; <sup>3</sup> Não foram encontrado o sexo de três participantes; <sup>4</sup> Não foram encontrado as idades de 3 participantes; <sup>5</sup> Não foram encontrado exames de 58 participantes; <sup>6</sup> Não foram encontrado exames de 54 participantes.

Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura 13: Idade dos participantes.**

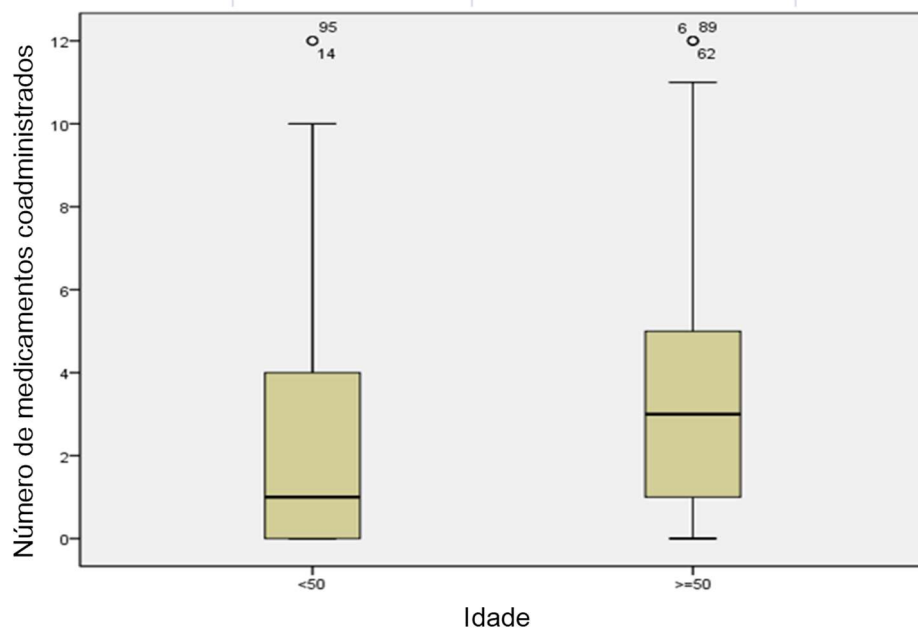
Fonte: Dados da pesquisa.



**Figura 14: Valor de contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>**

Fonte: Dados da pesquisa.





**Figura 15: Número de medicamentos coadministrados.**

Fonte: Dados da pesquisa.

## 6.8 Consolidado

- Mais da metade da população apresentou menos de 50 anos de idade (75%) e era do sexo masculino (66,4%); 37,8% da população apresentou cor de pele parda.
- Os esquemas ARV mais utilizados foram EFZ+TDF+3TC (42,8%), EFZ+AZT+3TC (15,8%) e ATV+RTV+TDF+3TC (15,8%).
- Lamivudina (100%), Tenofovir (53,9%) e Efavirenz (36,2%) foram os ARV mais utilizados e os medicamentos dipirona, paracetamol e omeprazol foram os medicamentos mais frequentemente coadministrados.
- A prevalência de interações medicamentosas com a TARV foi de 50%.
- Os ARV EFZ (21,9%), RTV (19,8%) e ATV (15,3%) foram os ARV que mais interagiram com outros medicamentos e os ARV FPV (0,6%), ABC (0,0%) e ddl (0,0%) foram os que menos interagiram com outros medicamentos.
- Os ARV ATV (39,1%), DRV (26,1%), RTV (17,4%) e EFZ (13,0%) responderam por aproximadamente 96% das interações clinicamente significativas.
- Os ARV EFZ (21,9%), RTV (19,8%), ATV (15,3%), e TDF (12,7%) responderam por aproximadamente 70% das interações potenciais.

- As três interações medicamentosas graves mais comuns foram entre omeprazol e ATV (21,7%), sinvastatina com ATV e RTV (ambos 13%) e fenobarbital com DRV (13%).
- As três interações medicamentosas potenciais mais comuns foram entre sulfametoxazol+trimetropina com ITRN (3TC) (10%); losartana e ibuprofeno com IP (3,4%); e clonazepam e atenolol com IP (2,9%).
- A sinvastatina foi o medicamento que mais apresentou interações clinicamente significativas com a TARV (26,1%), portanto as interações medicamentosas entre estatinas e a TARV representam desafios adicionais e esses medicamentos devem ser prescritos cautelosamente.
- O mesilato de di-hidroergotamina e o omeprazol apresentaram 21,7% de interações graves com a TARV, portanto os pacientes devem ser sempre orientados desse risco, pois são medicamentos de venda livre e comumente usados como automedicação.
- Aproximadamente 24% dos participantes estavam em uso de 5 ou mais medicamentos.
- Participantes acima de 50 anos utilizaram mais medicamentos em comparação a pacientes mais jovens [29,2% (21/300) versus 21,5% (49/300)].
- Em análise multivariada e idade categorizada, houve diferença estatisticamente significativa na frequência de interações medicamentosas dos ARV com outros medicamentos de acordo com a faixa etária ( $p=0,002$ ).
- Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o número de interações medicamentosas e a efetividade da TARV.
- A mediana de contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> foi 617/mm<sup>3</sup> para pacientes que apresentaram interações medicamentosas e 566 /mm<sup>3</sup> para pacientes que não apresentaram interações medicamentosas com a TARV.
- Em análise univariada, ter idade mais avançada se associou ao aumento de interações medicamentosas com a TARV.
- Em análise multivariada utilizar um maior número de medicamentos se associou ao aumento de interações medicamentosas com a TARV.
- Em análise multivariada utilizar esquema estruturado com IP se associou ao aumento de interações medicamentosas com a TARV.

## 7 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a investigar o perfil de interações medicamentosas com a TARV no Brasil considerando a avaliação de fatores sociodemográficos e clínico laboratoriais e a relação com a presença de interações medicamentosas.

Metade dos participantes (50%) do estudo foram expostos a pelo menos uma interação medicamentosa com medicamentos coadministrados com a TARV. Os estudos de Farhoudi e colaboradores (2015), Miller e colaboradores (2007) e Kumar e colaboradores (2013) realizados no Irã, na Índia e nos Estados Unidos , respectivamente, demonstraram resultados semelhantes (69,9%; 65,8%, 41,2 e respectivamente) (FARHOUDI *et al.*, 2015; CHAITANYA *et al.*, 2013; MILLER *et al.*, 2007).

As interações clinicamente significativas representaram 5% do total de interações. Este resultado não se aproxima do encontrado por Chaitanya e colaboradores (2013) em um estudo desenvolvido durante oito meses na Índia em que 51,3% das interações foram consideradas graves. Provavelmente, a diferença pode ser atribuída aos diferentes critérios dos *softwares* utilizados para classificar a gravidade das interações e a diferença nos medicamentos coadministrados com a TARV.

A lamivudina foi administrada por todos os 304 participantes do estudo, resultado esperado, pois compõe o esquema para terapia inicial (primeira linha); está presente nos esquemas de TARV em situações especiais como as coinfeções com hepatite B, nefropatia e gestação; nos esquemas para tratamento de tuberculose e outras infecções oportunistas; e na presença de resistência à ARV (esquemas de terceira linha). Proporcionalmente, a lamivudina foi o ARV mais seguro em comparação a outros antirretrovirais e apresentou 3,4% de interações clinicamente significativas, em que ela não poderia ser administrada concomitantemente com os outros medicamentos que os participantes faziam uso, e 11,1% de interações em potencial.

Quatrocentos e sessenta e duas interações medicamentosas com a TARV foram identificadas e o efavirenz foi o antirretroviral que mais apresentou interações medicamentosas (20,2%), sendo 6,9% clinicamente significativas e 21,1% potenciais,

podendo ser considerado o ARV menos seguro. Tal achado pode estar associado ao fato do EFZ ser tanto indutor como inibidor da CYP3A4.

Não foram encontrados estudos que descrevessem a frequência de interações classificadas como clinicamente significativas e/ou potenciais, considerando o uso apenas do 3TC e do EFZ.

Marzolini e colaboradores (2011) encontraram as maiores frequências de interações medicamentosas da TARV com ansiolíticos, sedativos e anticonvulsivantes (22%) e com medicamentos para doenças cardiovasculares. O resultado se assemelha ao encontrado no presente estudo em que os anti-hipertensivos (53,6%) e os ansiolíticos/hipnóticos (35,8%) foram os medicamentos que mais interagiram com os ARV.

O estudo de Holtzman e colaboradores (2013), realizado em oito clínicas no Estados Unidos, que também utilizou o banco de dados da Universidade de Liverpool para caracterizar a extensão da polifarmácia e o risco de interações medicamentosas com a TARV em pacientes de diversas idades, descreveu que 19% das interações encontradas correspondiam a interações entre IP e redutores de lipídeos; 16% entre IP e benzodiazepínicos; 22% entre IP e ITRNN e medicamentos para disfunção erétil; 19% IP e ITRNN e antidepressivos; e 19% entre ATV e carbonato de lítio. Os resultados do presente estudo foram semelhantes para as interações entre IP e benzodiazepínicos (13,7%) e IP e ITRNN e antidepressivos (15,3%), entretanto foram menores para as interações entre IP e redutores de lipídeos (9,7%); entre ITRNN e medicamentos para disfunção erétil (1,7%) e entre ATV e carbonato de lítio (1,7%). O maior número de pacientes no estudo de Holtzman e colaboradores (2013) (3080 participantes) pode ter influenciado na diferença dos resultados em relação ao presente estudo.

Achado semelhante ao estudo de Holtzman e colaboradores (2013) foi a alta prevalência de interação medicamentosa contraindicada entre omeprazol e atazanavir, 61% entre 3.810 participantes. No presente estudo, para a população de 304 pacientes, foram encontradas 27,1% de interações graves entre esses medicamentos.

O mesilato di-hidroergotamina foi outro medicamento usado pelos participantes cuja associação é contraindicada com IP e RTV. Utilizado principalmente como automedicação para alívio de sintomas de cefaleia e enxaqueca, o mesilato di-hidroergotamina é substância vasoconstritora comercializada sem necessidade de

prescrição médica e seu uso indiscriminado pode levar ao ergotismo em PVHIV, principalmente aqueles em uso de IP e RTV. Os IP são inibidores potentes da CYP3A4 e podem aumentar a biodisponibilidade da ergotamina, podendo gerar o ergotismo gangrenoso, com insuficiência vascular periférica, palidez, dor e desenvolvimento de gangrena que pode conduzir a amputação de membros; ou o ergotismo convulsivo em que se percebem contrações musculares, alterações de sensibilidade e, nos casos mais graves, crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, coma e morte (FINN *et al.*, 2013).

As três interações medicamentosas graves mais comuns foram entre omeprazol e ATV (21,7%), sinvastatina com ATV e RTV (ambos 13%) e fenobarbital com DRV (13%). Por sua vez, as três interações medicamentosas potenciais mais comuns foram entre sulfametoxazol+trimetropina com ITRN (3TC) (10%); losartana e ibuprofeno com IP (3,4%); e clonazepam e atenolol com IP (2,9%). O estudo desenvolvido por Farhoudi e colaboradores (2015) descreveu como interações mais comuns efavirenz e metadona, lopinavir/ritonavir com sulfametoxazol/trimetropina e lamivudina com ribavirina. É provável que diferenças no método de detecção das interações medicamentosas no estudo iraniano possam justificar as diferenças encontradas.

É interessante atentar para o achado apresentado no parágrafo anterior, uma vez que a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é uma infecção oportunista prevalente em PVHIV, em que o tratamento é composto por sulfametoxazol/trimetropina (WANG *et al.*, 2017). Apesar da administração de sulfametoxazol/trimetropina 800/100 mg resultar em aumento de 40% na exposição à lamivudina (devido ao componente trimetropina), não é necessário ajustar a dose de lamivudina, embora seja fundamental verificar a função renal do paciente, pois ajustes de dose são necessários em caso de comprometimento renal. Quando a administração concomitante é necessária, os pacientes devem ser monitorados clinicamente (SABO *et al.*, 2000).

Uma vez que PVHIV apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de hipertrigliceridemia, e conseqüentemente, complicações cardíacas e as estatinas são os medicamentos de escolha no tratamento da hipercolesterolemia em PVHIV (ABOULAFIA; JOHNSTON, 2000; ABERG, 2009), é importante avaliar o número de interações medicamentosas encontradas com esses redutores de lipídeos. Aproximadamente 18% das interações encontradas foram devidas ao uso desses

medicamentos, destacando-se a sinvastatina que provocou 26,1% das interações clinicamente significativas aqui encontradas. Pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes ou que desenvolveram tais doenças ao longo do tratamento ARV devem ser observados cautelosamente e a troca de TARV deve ser avaliada rigorosamente, uma vez que a mudança da TARV pode ser menos eficaz comprometimento virológico e/ou imunológico pode ocorrer (ABERG, 2009).

O inibidor de integrase raltegravir compõe a lista dos medicamentos disponíveis e dispensados gratuitamente pelo Ministério da Saúde, bem como a dispensação de pravastatina e atorvastatina pelo programa estadual de assistência farmacêutica. A troca de IP e ITRNN por RAL deve ser considerada, uma vez que este não tem efeito sobre a farmacocinética das estatinas.

É possível também substituir a sinvastatina por pravastatina ou atorvastatina. O metabolismo da pravastatina não é dependente do CYP3A e não são esperadas interações com RTV. A coadministração da pravastatina (40 mg MID) não teve efeito sobre as concentrações de ritonavir quando estudadas durante 24 semanas em oito PVHIV (MOYLE; BUSS; GAZZARD, 2002). Já a atorvastatina apresenta interação moderada com RTV, porém metabolizada em menor extensão pela CYP3A do que a sinvastatina. Quando utilizada com RTV, deve ser iniciada em baixa dose com reavaliações laboratoriais frequentes. Portanto, se o tratamento com uma estatina é indicado, recomenda-se pravastatina ou atorvastatina.

Aproximadamente 24% dos participantes estavam em uso de cinco ou mais medicamentos. Moore, Mao e Oramasionwu (2015), em um estudo retrospectivo desenvolvido na Carolina do Norte e que acompanhou os pacientes por cinco anos com o objetivo de avaliar prescrições de múltiplos medicamentos em PVHIV e não PVHIV, encontraram que 35% das PVHIV estavam administrando cinco ou mais medicamentos. Outro estudo desenvolvido no Canadá por Krentz e Gill (2016), com o objetivo de avaliar o impacto dos medicamentos coadministrados com os ARV, encontrou 32% dos pacientes em polifarmácia. A frequência menor encontrada no presente estudo (24%) pode estar relacionada à subnotificação nos prontuários médicos, bem como pelo curto tempo (um ano) em que foram analisados os medicamentos utilizados pelos participantes.

As PVHIV com mais de 50 anos foram as que mais apresentaram interações medicamentosas com outros medicamentos (66,0%) quando comparados com aqueles com menos de 50 anos (45,0%) e pacientes acima de 50 anos utilizaram mais

medicamentos em comparação a pacientes mais jovens [29,2% (21/300) versus 21,5 (49/300)]. Esses resultados foram semelhante ao estudo desenvolvido na Suíça por Marzolini e colaboradores (2011) (MARZOLINI *et al.*, 2011).

Estudos demonstram que o número de adultos idosos infectados pelo HIV está aumentando e paralelamente o número de comorbidades em PVHIV. Acredita-se que a infecção pelo HIV, e, possivelmente seu tratamento, pode estar contribuindo para a aceleração do processo de envelhecimento quando comparados com aqueles que não estão infectados. A dislipidemia, a desregulação do metabolismo da glicose, a redução da densidade óssea, o hipogonadismo, os distúrbios renais e hepáticos, as doenças psiquiátricas, o comprometimento neurocognitivo e a doença arterial coronariana são todas as condições que provavelmente ocorrerão mais cedo em PVHIV em comparação a não PVHIV (SIMONE; APPELBAUM, 2008). As alterações descritas geram alterações fisiológicas importantes que levam ao aumento do número de medicamentos necessários para tratar tais condições, bem como alterações nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos, elevando o risco inerente para interações deletérias (GLEASON; LUQUE; SHAH, 2013).

Como algumas interações medicamentosas podem inibir as enzimas do sistema P450 e aumentar o metabolismo dos ARV, pode ocorrer diminuição na concentração plasmática e na efetividade da TARV, entretanto não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na carga viral dos participantes que apresentaram uma ou mais interações medicamentosas. Marzolini e colaboradores (2011) descreveram achado semelhante.

Segundo o estudo de Farhodi e colaboradores (2015), o número de medicamentos coadministrados com a TARV e o esquema ARV estruturado com IP também foram identificados como fatores associados independentes para o desenvolvimento de interações medicamentosas. Holtzman e colaboradores (2013) também verificaram em seu estudo, por meio da análise de regressão, que a idade mais avançada, o número de medicamentos coadministrados e esquema estruturado com IP aumentam a probabilidade de interações medicamentosas. Em contrapartida, a maior contagem de linfócitos TCD4+ foi associada a menor probabilidade de interações medicamentosas (HOLTZMAN *et al.*, 2013), no presente estudo tal associação não foi encontrada. Outro estudo desenvolvido por Miller e colaboradores (2007) também demonstrou que pacientes com idade mais avançada e o tratamento estruturado com IP foram identificados como fatores associados independentes para

o desenvolvimento de interações medicamentosas. Novas diretrizes estão sendo estudadas para o tratamento da infecção pelo HIV e novas possibilidades de esquemas ARV mais seguros e menos tóxicos estão sendo disponibilizados. Conforme exposto na TAB. 2, os esquemas iniciais para PVIH não incluem IP, sendo utilizados como escolha após a primeira falha ao esquema ARV inicial, portanto os riscos de interações medicamentosas em esquemas estruturados com IP estão sendo mitigados.

O presente estudo apresentou algumas limitações. A prevalência de interações medicamentosas pode estar subestimada em função da subnotificação nos prontuários dos medicamentos utilizados e da dependência da memória dos pacientes durante a entrevista. Não foram incluídos os dados de lesão hepática, renal e outras alterações metabólicas, pois os exames laboratoriais não estavam atualizados e em muitos casos não encontrados resultados destes exames.



## **8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

Este foi o primeiro estudo a avaliar o perfil de interações medicamentosas em PVHIV no Brasil considerando a avaliação de fatores sociodemográficos e clínico laboratoriais e a relação com a presença de interações medicamentosas e apesar das limitações descritas, os achados nos ajudam a traçar o perfil das interações e seus riscos. A maior frequência de interações medicamentosas em pacientes acima de 50 anos e a polifarmácia, sugerem que o envelhecimento das PVHIV aumentará os riscos das interações medicamentosas. Por outro lado, a melhora dos esquemas antirretrovirais, com medicamentos mais seguros e com menor perfil de interações, poderá contrabalançar o efeito do envelhecimento.

Os resultados deste estudo apontam para a necessidade que a equipe de saúde multiprofissional tenha conhecimento de todos os medicamentos em utilização pelas PVHIV, dos riscos das interações medicamentosas e seja capacitada para orientar as PVHIV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERG, J. A. Lipid management on patients who have HIV and are receiving HIV therapy. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 38, n. 1, p. 207-222, Mar. 2009.
- ABOULAFIA, D. M.; JOHNSTON, R. Simvastatin-induced rhabdomyolysis in an HIV-infected patient with coronary artery disease. **AIDS Patient Care STDS**, v. 14, n. 1, p. 13-18, Jan. 2000.
- ABRAMS, D. I. *et al.* Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 4, p. 258-266, 19 Aug. 2003.
- BACIEWICZ, A. M. *et al.* Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. **Current Medical Research and Opinion**, v. 29, n. 1, p. 1-12, Jan. 2013.
- BART, P. A. *et al.* Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 23, n. 5, p. 553-555, Oct. 2001.
- BERBEL GARCIA, A. *et al.* Protease inhibitor-induced carbamazepine toxicity. **Clinical Neuropharmacology**, v. 23, n. 4, p. 216-218, Jul.-Aug. 2000.
- BRACKETT, C. C. Severe prolonged sedation associated with coadministration of protease inhibitors and intravenous midazolam during bronchoscopy: a commentary. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 5, p. e85-6, May 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 27<sup>a</sup> a 53<sup>a</sup> semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2015 e 01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup> semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2016. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**, v. 5, n. 01, p. 1-60, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids**: recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 224 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Nota informativa nº 007**. Dispõe sobre a retificação da Nota Informativa nº 096, de 2016/ DDAHV/SVS/MS, que atualiza os esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV) e indicações de uso ampliado de dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV) a partir de 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRECKENRIDGE, A. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, n. 4, p. 424-430, Apr. 1974.

CHAITANYA, C. T. *et al.* Prevalence of drug-drug interactions of antiretroviral agents in human immunodeficiency virus positive patients at a tertiary care hospital. **Rajiv Gandhi University of Health Sciences Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 3, p. 41-48, 2013.

CIESLA, J. A.; ROBERTS, J. E. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. **The American journal of psychiatry**, v. 158, n. 5, p. 725-730, May 2001.

CLARK, W. F. *et al.* Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 11, p. 2634-2641, 2011.

CLARKE, S. *et al.* Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. **Clinical infectious diseases**, v. 34, n. 8, p. 1143-1145, 15 Apr. 2002.

DANIELSON, P. B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. **Current Drug Metabolism**, v. 3, n. 6, p. 561-597, Dec. 2002.

DING, X.; KAMINSKY, L. S. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 43, p. 149-173, 2003.

EDELMAN, E. J. *et al.* The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. **Drugs and Aging**, v. 30, n. 8, p. 613-28, Aug. 2013.

ESTERLY, J. S. *et al.* Clinical implications of antiretroviral drug interactions with warfarin: a case-control study. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 68, n. 6, p. 1360-1363, Jun. 2013.

FARHOUDI, M. *et al.* Associated factors of drug-drug interactions of highly active antiretroviral therapy: report from a referral center. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 11, n. 4, p. 471-479, Apr. 2015.

FEHINTOLA, F. A. *et al.* Drug interactions in the treatment and chemoprophylaxis of malaria in HIV infected individuals in sub Saharan Africa. **Current Drug Metabolism**, v. 12, n. 1, p. 51-56, Jan. 2011.

FINN, B. C. *et al.* [Ergotism and HIV]. **Medicina (B Aires)**, v. 73, n. 4, p. 346-348, 2013. [Article in Spanish]

FRANKEL, J. K.; PACKER, C. D. Cushing's syndrome due to antiretroviral-budesonide interaction. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 45, n. 6, p. 823-4, Jun. 2011.

- FULCO, P. P.; ZINGONE, M. M.; HIGGINSON, R. T. Possible antiretroviral therapy-warfarin drug interaction. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 7, p. 945-9, Jul. 2008.
- GERBER, J. G. *et al.* Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 39, n. 3, p. 307-312, 1 Jul. 2005.
- GERMAN, P. *et al.* Hepatotoxicity due to a drug interaction between amodiaquine plus artesunate and efavirenz. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 6, p. 889-891, 15 Mar. 2007.
- GLEASON, L. J.; LUQUE, A. E.; SHAH, K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. **Clinical Interventions in Aging**, v. 8, p. 749-763, 2013.
- GONÇALVES, L. S. *et al.* Drug interactions during periodontal therapy in HIV-infected subjects. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 10, n. 8, p. 766-772, Jul. 2010.
- GOODMAN, L. S. *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2007. 1821 p.
- GOTTLIEB, M. S. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. 1981. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 6, p. 980-981, Jun. 2006.
- GREENBLATT, D. J. *et al.* Alprazolam-ritonavir interaction: implications for product labeling. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 67, n. 4, p. 335-341, Apr. 2000.
- GREENBLATT, D. J. *et al.* Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. **Journal of clinical pharmacology**, v. 43, n. 4, p. 414-22, Apr. 2003.
- HALPERT, J. R. Structural basis of selective cytochrome P450 inhibition. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 35, p. 29-53, 1995.
- HENRY, J. A.; HILL, I. R. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. **Lancet**, v. 352, n. 9142, p. 1751-1752, 28 Nov. 1998.
- HENRY, J. A.; JEFFREYS, K. J.; DAWLING, S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). **Lancet**, v. 340, n. 8816, p. 384-387, 15 Aug. 1992.
- HOGELAND, G. W. *et al.* Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 81, n. 1, p. 69-75, Jan. 2007.
- HOLTZMAN, C. *et al.* Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. **Journal of General Internal Medicine**, v. 28, n. 10, p. 1302-1310, Oct. 2013.

HSU, O. *et al.* Decreased plasma efavirenz concentrations in a patient receiving rifabutin. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 67, n. 19, p. 1611-1614, 1 Oct. 2010.

HUGHES, C. A.; TSENG, A.; COOPER, R. Managing drug interactions in HIV-infected adults with comorbid illness. **Canadian Medical Association Journal**, v. 187, n. 1, p. 36-43, 6 Jan. 2015.

JAMOIS, C. *et al.* Effect of saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid) on the pharmacokinetics of methadone in opiate-dependent HIV-negative patients on stable methadone maintenance therapy. **Addiction biology**, v. 14, n. 3, p. 321-327, Jul. 2009.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). Unaid's Brasil: Estatísticas - 2016. Disponível em: <<http://unaid.org.br/estatisticas>>. Acesso em: 05 jul. 2017.

KAMP-JENSEN, M.; CLAUSEN, T.; ERIKSEN, J. [Methadone as an analgesic]. **Ugeskrift for Laeger**, v. 162, n. 2, p. 163-166, 10 Jan 2000.

KAUFFMAN, Y. HIV medication therapy management services in community pharmacies. **Journal of the American Pharmacists Association** (2003), v. 52, n. 6, p. e287-91, 2012.

KRENTZ, H. B.; GILL, M. J. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) Among HIV Patients. **AIDS Patient Care STDS**, v. 30, n. 1, p. 11-17, Jan. 2016.

KUMAR, C. T. *et al.* Prevalence of drug-drug interactions of antiretroviral agents in human immunodeficiency virus positive patients at a tertiary care hospital. **Rajiv Gandhi University of Health Sciences Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 3, p. 41-48, 2013.

KUMAR, P. N. *et al.* A prospective, 96-week study of the impact of trizivir, combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. **HIV Medicine**, v. 7, n. 2, p. 85-98, Mar. 2006.

LADONA, M. G. *et al.* Cocaine metabolism in human fetal and adult liver microsomes is related to cytochrome P450 3A expression. **Life sciences**, v. 68, n. 4, p. 431-443, 15 Dec. 2000.

LE COUTEUR, D. G.; MCLACHLAN, A. J.; DE CABO, R. Aging, drugs, and drug metabolism. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67, n. 2, p. 137-139, Feb. 2012.

LEHNINGER, A. L. **Fundamentos de bioquímica**. São Paulo: Sarvier, 1980. 463p.

LEMOES, A. G.; TRINDADE, E. J. Interferências no efeito farmacológico mediada pelas biotransformações dos citocromos P450. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 2, Pub. 3, p. 1-11, abr. 2014. Disponível em: <<http://www.itpac.br/arquivos/Revista/72/3.pdf>>.

- LEWIS, J. M. *et al.* Managing potential drug-drug interactions between gastric acid-reducing agents and antiretroviral therapy: experience from a large HIV-positive cohort. **International Journal of STD and AIDS**, v. 27, n. 2, p. 105-109, Feb. 2016.
- LIEDTKE, M. D.; RATHBUN, R. C. Warfarin-antiretroviral interactions. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 43, n. 2, p. 322-328, Feb. 2009.
- LUBER, A. D. *et al.* Steady-state pharmacokinetics of once-daily fosamprenavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir alone and in combination with 20 mg omeprazole in healthy volunteers. **HIV Medicine**, v. 8, n. 7, p. 457-464, Oct. 2007.
- MARZOLINI, C. *et al.* Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, n. 9, p. 2107-2111, Sep. 2011.
- MAURER, H. H. *et al.* Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'). **Toxicology letters**, v. 112-113, p.133-142, 15 Mar. 2000.
- MCDOWELL, J. A. *et al.* Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 6, p. 1686-1690, Jun. 2000.
- MILLER, C. D. *et al.* Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. **Pharmacotherapy**, v. 27, n. 10, p. 1379-1386, Oct. 2007.
- MOORE, H. N.; MAO, L.; ORAMASIONWU, C. U. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. **AIDS Care**, v. 27, n. 12, p. 1443-1448, 2015.
- MOYLE, G. J.; BUSS, N. E.; GAZZARD, B. G. Pravastatin does not alter protease inhibitor exposure or virologic efficacy during a 24-week period of therapy. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 30, n. 4, p. 460-2, 1 Aug. 2002.
- NACCARATO, M. *et al.* Amiodarone and concurrent antiretroviral therapy: a case report and review of the literature. **Antiviral therapy**, v. 19, n. 4, p. 329-339, 2014.
- NANDA, K. *et al.* Nevirapine-based antiretroviral therapy does not reduce oral contraceptive effectiveness. **AIDS**, v. 27, Suppl 1, p. S17-25, Oct. 2013.
- NELSON, B. *et al.* Need for awareness about interaction between nonprescription intranasal corticosteroids and pharmacokinetic enhancers. **American journal of health-system pharmacy**, v. 72, n. 13, p. 1086-8, 1 Jul. 2015.
- NGAIMISI, E. *et al.* Effect of rifampicin and CYP2B6 genotype on long-term efavirenz autoinduction and plasma exposure in HIV patients with or without tuberculosis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 90, n. 3, p. 406-413, Sep. 2011.
- NIEMINEN, T. H. *et al.* Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. **European journal of clinical pharmacology**, v. 66, n. 10, p. 977-985, Oct. 2010.

NKUIZE, M. *et al.* Upper gastrointestinal endoscopic findings in the era of highly active antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, v. 11, n. 6, p. 412-417, 2010.

PAL, D. *et al.* Efflux transporters-and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. **Life sciences**, v. 88, n. 21-22, p. 959-971, 23 May 2011.

PENZAK, S. R. *et al.* Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 40, n. 5, p. 573-580, 15 Dec. 2005.

SABO, J. P. *et al.* Pharmacokinetics of nevirapine and lamivudine in patients with HIV-1 infection. **AAPS pharmSci**, v. 2, n. 1, p. E1, 2000.

SAMINENI, D. *et al.* Steady-state pharmacokinetic interactions of darunavir/ritonavir with lipid-lowering agent rosuvastatin. **Journal of clinical pharmacology**, v. 52, n. 6, p. 922-931, Jun. 2012.

SEMVUA, H. H. *et al.* Pharmacological interactions between rifampicin and antiretroviral drugs: challenges and research priorities for resource-limited settings. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 37, n. 1, p. 22-32, Feb. 2015.

SIMONE, M. J.; APPELBAUM, J. HIV in older adults. **Geriatrics**, v. 63, n. 12, p. 6-12, 2008.

SMITH, K. M.; LARIVE, L. L.; ROMANELLI, F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 59, n. 11, p. 1067-1076, 1 Jun. 2002.

STOLBACH, A. *et al.* A review of the toxicity of HIV medications II: interactions with drugs and complementary and alternative medicine products. **Journal of Medical Toxicology**, v. 11, n. 3, p. 326-341, Sep. 2015.

THOMFORD, N. E. *et al.* Inhibition of CYP2B6 by Medicinal Plant Extracts: implication for use of efavirenz and nevirapine-based highly active anti-retroviral therapy (HAART) in resource-limited settings. **Molecules**, v. 21, n. 2, p. pii:E211, 16 Feb. 2016.

VAN DER LEE, M. J. *et al.* Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 51, n. 11, p. 4098-4104, Nov. 2007.

VINKS, T. H. *et al.* Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. **Drugs & Aging**, v. 26, n. 2, p. 123-33, 2009;

WANG, D. *et al.* Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with serum cell-free DNA in non-HIV-infected immunocompromised patients. **Oncotarget**, 2017 May 20.

WANG, X. *et al.* Effects of the H<sub>2</sub>-receptor antagonist famotidine on the pharmacokinetics of atazanavir-ritonavir with or without tenofovir in HIV-infected patients. **AIDS Patient Care STDS**, v. 25, n. 9, p. 509-515, Sep. 2011.

WYNN, G. H. *et al.* Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. **Psychosomatics**, v. 46, n. 1, p. 79-87, Jan.-Feb. 2005.

YACOOB, Y. *et al.* Sodium valproate and highly active antiretroviral therapy in HIV positive patients who develop new onset seizures. **Seizure**, v. 20, n. 1, p. 80-82, Jan. 2011.

YOGANATHAN, K. *et al.* Cushing's syndrome with adrenal suppression induced by inhaled budesonide due to a ritonavir drug interaction in a woman with HIV infection. **International journal of STD & AIDS**, v. 23, n. 7, p. 520-521, Jul. 2012.

YUAN, R.; VENITZ, J. Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 38, n. 5, p. 245-253, May 2000.

ZHOU, S. F. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. **Current Drug Metabolism**, v. 9, n. 4, p. 310-322, May 2008.



**ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

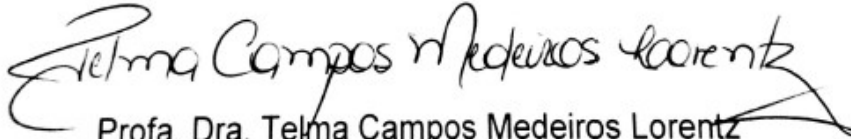
Projeto: CAAE – 50837015.7.0000.5149

Interessado(a): Prof. Unai Tupinambás  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina- UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 09 de dezembro de 2015, o projeto de pesquisa intitulado **"Interações medicamentosas com a terapia antirretroviral em pacientes vivendo com HIV e AIDS em um serviço de referência de Belo Horizonte"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

  
Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG

## **ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Esta pesquisa seguirá as diretrizes da Ética em Pesquisa com Seres Humanos, de acordo com Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: M ( ) F ( ) RG: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Projeto de pesquisa: Interações medicamentosas com a terapia antirretroviral em pacientes vivendo com HIV e Aids em um serviço de referência de Belo Horizonte**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que vai avaliar os medicamentos que você está tomando. Este Termo de Consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente. Antes de decidir se deseja participar deste estudo, queremos que saiba mais do que se trata. Você deverá assinar este formulário apenas se concordar em participar do estudo.

#### **O QUE ESTA PESQUISA PRETENDE ESTUDAR?**

O presente estudo pretende avaliar a frequência de interações medicamentosas, classificando-as quanto à extensão dessa interação.

#### **O QUE É INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA?**

É a modificação de efeito de algum medicamento que você está tomando devido aos efeitos deles quando tomados juntos com a terapia antirretroviral. Essa interação pode aumentar ou diminuir a eficácia terapêutica, assim como acentuar ou atenuar os efeitos indesejáveis. Podem aparecer também efeitos totalmente novos, diferente dos observados em quaisquer dos medicamentos separadamente.

#### **PORQUE ESSA PESQUISA ESTÁ SENDO PROPOSTA?**

Essa pesquisa está sendo proposta para conhecer a atual prevalência de eventos adversos a medicamentos e interações medicamentosas em pessoas vivendo com HIV e Aids (PVHIV) no CTR DIP/Orestes Diniz FM-HC/UFMG-SMSA/PBH, já que esse dado ainda não é conhecido. Mais pesquisas são necessárias para avaliar os resultados negativos oriundos de possível toxicidade medicamentosa e outros eventos adversos relacionados a medicamentos e a adesão ao tratamento. Além disso, evidências atuais mostram a necessidade de assegurar que os pacientes recebam informações claras e consistentes a respeito da utilização segura de seus medicamentos, para evitar os possíveis efeitos ruins destas associações.

## **O QUE EU DEVO FAZER SE EU CONCORDAR EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?**

Caso você aceite participar, deverá responder uma entrevista sócio comportamental que abordará questões sobre sua identidade, uso de medicamentos, produtos naturais, fitoterápicos, álcool e outras drogas. Além disso, serão questionados se você possui determinados tipos de doenças como hipertensão arterial, diabetes, distúrbios psiquiátricos, distúrbios metabólicos e hepatites virais.

## **QUAIS OS RISCOS QUE EU CORRO SE EU CONCORDAR EM PARTICIPAR NESTE ESTUDO?**

As entrevistas podem lhe causar desconforto ou constrangimento.

## **QUANTO TEMPO TEREI QUE FICAR NO ESTUDO?**

Você será arguido apenas uma única vez.

## **QUAIS OS BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?**

A participação não poderá lhe trazer benefícios na utilização diária de seus medicamentos. Além disso, com este estudo esperamos contribuir para o conhecimento da segurança dos medicamentos disponíveis no Brasil.

## **O QUE PODE OCORRER SE EU NÃO CONCORDAR EM PARTICIPAR?**

Se você decidir não participar ou se você quiser desistir a qualquer momento continuará sendo atendido normalmente no CTR DIP/Orestes Diniz FM-HC/UFMG-SMSA/PBH por toda equipe multiprofissional ali disponibilizada.

**CONFIDENCIALIDADE** Toda a informação pessoal obtida nesta pesquisa é confidencial. Todos os registros serão mantidos em um fichário trancado e eles poderão ser vistos apenas por indivíduos que trabalham neste estudo. Os resultados deverão ser publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos médicos, mas seu nome não será revelado em qualquer publicação resultante da informação recolhida neste estudo.

## **HÁ ALGUM CUSTO PARA MIM?**

Não há nenhum custo para você relacionado aos procedimentos deste estudo

## **EU RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?**

Você não receberá nenhuma compensação financeira para sua inclusão neste estudo, caracterizando o seu envolvimento como participação voluntária.

## **QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS COMO SUJEITOS DA PESQUISA?**

A participação neste estudo é completamente voluntária. A qualquer momento você poderá optar por não participar mais dele.

## NOVAS DESCOBERTAS OU RESULTADOS DO ESTUDO

Qualquer descoberta científica de importância que resultar do estudo lhe será transmitida por um membro da equipe.

## O QUE DEVO FAZER SE TIVER PROBLEMAS OU DUVIDAS?

Nós responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário. Os nomes dos pesquisadores responsáveis são: Professor Unai Tupinambás e Professor Dirceu Greco. Você também poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Avenida Antônio Carlos, 6.627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2.005, telefone (31) 3409-4592, para questões sobre a condução ética deste estudo.

Eu li este formulário de consentimento (ou alguém leu e o explicou para mim), todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu concordo em participar deste estudo. Estou ciente de que posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de receber cuidados médicos. Autorizo os pesquisadores a entrarem em contato comigo por telefone, e-mail, correio ou pessoalmente caso haja necessidade.

Nome do Participante \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do Participante \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## ANEXO C: Folha de Acompanhamento do Paciente

Data da entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 1. IDENTIFICAÇÃO

1.1. Iniciais: \_\_\_\_\_

1.2. Endereço \_\_\_\_\_

1.3. Telefone de contato: \_\_\_\_\_

1.4. Número de Registro \_\_\_\_\_

SAME: \_\_\_\_\_

1.5. Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1.6. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

1.7. Cor: 1. Branca 2. Preta 3. Parda 4. Outra 9. Ignorada

1.8. Atividade geradora de renda: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Se 1. Sim, qual ocupação? \_\_\_\_\_

### 2. DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

#### 2.1. Tipo de esquema ARV utilizado:

1) ARV \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_

2) ARV \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_

3) ARV \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_

4) ARV \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_

5) ARV \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_

6) ARV \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_

#### 2.2. Outros Medicamentos:

1) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_

- Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 2) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 3) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 4) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 5) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 6) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 7) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 8) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 9) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 10) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 11) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 12) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)

- Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 13) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 14) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_
- 15) Nome \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_  
Interação medicamentosa com ARV (1. Sim 2. Não 9. Ignorado)  
Se 1. Sim, classificação da interação \_\_\_\_\_

**2.3 Contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**2.4 Carga viral:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**2.5 Outros eventos adversos:** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE A: Interação dos medicamentos com os ARV segundo revisão da literatura

Classe	Referência bibliográfica	Medicamento	ARV	Efeito em relação ao medicamento	Efeitos clínicos	Recomendações
Medicamentos que atuam no sistema cardiovascular	Gleason, Luque e Shah, 2013	Bloqueadores de canal de cálcio	IP	Aumenta a concentração	Hipotensão e aumento do intervalo QT	Avaliar
			ITRNN	Diminui a concentração	Hipertensão e diminuição do intervalo QT	Necessário ajuste de dose
		Diltiazem	ATV	Aumenta a concentração de diltiazem	Se não monitorado, podem ocorrer resposta clínicas tóxicas	Ajuste de 50% da dose de diltiazem + monitoramento por eletrocardiograma
		Digoxina	SQV e RTV	Aumenta a concentração de digoxina	Se não monitorado, podem ocorrer resposta clínicas tóxicas	Ajuste de dose da digoxina + monitorização terapêutica
	Gleason, Luque e Shah, 2013	Varfarina	ETV	Aumento da concentração de varfarina	Anti-coagulação maior (aumenta RNI)	Avaliar
			EFV			
			SQV			
	Liedtke e Rathbun, 2009	Varfarina	LPV/r	Diminuição da concentração de varfarina	Anti-coagulação menor	Aumento da dose de varfarina
			NVP			
	Fulco, Zingone e Higginson, 2008	Varfarina	Nelfinavir	Diminuição da concentração de varfarina	Anti-coagulação menor	Aumento da dose de varfarina
Esterol <i>et al.</i> , 2013	Varfarina	IP e ITRNN	Diminuição da concentração de varfarina	Anti-coagulação menor	Ajuste de dose de varfarina	
Naccarato <i>et al.</i> , 2014	Amiodarona	ARV inibidor da CYP3A4	Aumenta a concentração	Aumento do intervalo QT	Avaliar	
		ARV indutora da CYP3A4	Diminui a concentração	Diminui eficácia da amiodarona	Avaliar	
Medicamentos redutores de lipídeos	Gleason, Luque e Shah, 2013	Lovastatina	IP	Contraindicado	Diminui eficácia dos antilipidêmicos	Substituição por atorvastatina, rosuvastatina e prasavastatina
		Sinvastatina				
	Holtzman <i>et al.</i> , 2013	Lovastatina	IP	Contraindicado	Aumenta os níveis da estatinas Pode levar a potencial miopatia, incluindo rabdomiólise	Avaliar
		Sinvastatina				
	Gleason, Luque e Shah, 2013	Atorvastatina	DRV/r, FPV ou FPV/r, SQV/r	Atorvastatina não pode exceder 20 mg	Diminui a eficácia dos antilipidêmico	Avaliar
			TPV	Contraindicado	Diminui a eficácia dos antilipidêmico	Avaliar
Samineni <i>et al.</i> , 2012	Rosuvastatina	DRV/r	Aumento da concentração	Aumento dos níveis de colesterol total e	Avaliar	



Classe	Referência bibliográfica	Medicamento	ARV	Efeito em relação ao medicamento	Efeitos clínicos	Recomendações		
				dos antilipidêmicos	triglicérides totais Diminuição do HDL			
	Gerber <i>et al.</i> , 2005	Atorvastatina	EFZ	Diminui a concentração dos antilipidêmicos	Diminui a eficácia dos antilipidêmico	Avaliar		
Sinvastatina								
Rosuvastatina								
Antimicrobianos e antifúngicos	Senvua <i>et al.</i> , 2015	Rifampicina	Todos	Concentrações subterapêuticas dos ARV	Diminui a eficácia dos ARV	Avaliar		
	Baciewicz <i>et al.</i> , 2013		IP	Concentrações subterapêuticas dos IP	Diminui a eficácia dos ARV	Avaliar		
	Hsu <i>et al.</i> , 2010	Ribafutina	Todos	Concentrações subterapêuticas da rifabutina e diminui a concentração do EFZ	Não é necessário ajuste de dose do EFZ. Ajuste de 300 a 450-600 mg/dia de rifabutina	Avaliar		
	Gleason, Luque e Shah, 2013	Itraconazol	IP		Alteração tanto dos níveis plasmáticos do IP quanto do itraconazol		Monitorização dos níveis do antifúngico, fazer os ajustes de doses necessários. Altas doses (200 mg/dia) de itraconazol não são recomendadas	
				Fluconazol	TPV	Alteração tanto dos níveis plasmáticos do TPV quanto do fluconazol	Contraindicado	Contraindicado
					ATV e SQV	Nenhuma alteração	Não há efeitos clínicos	Não há recomendações
Medicamentos que atuam no sistema gástrico	Lewis <i>et al.</i> , 2016	Inibidores da bomba de prótons	ATV	Diminuição da concentração do ATV	Diminui eficácia do ATV	Aumentar o intervalo entre as doses		
	Luber <i>et al.</i> , 2007	Inibidores da bomba de prótons	ATV	Diminuição da concentração do ATV	Diminui eficácia do ATV			
			FPV	Nenhuma alteração	Não há efeitos clínicos	Não há recomendações		
	Gleason, Luque e Shah, 2013 Luber <i>et al.</i> , 2007	Inibidores da bomba de prótons	ATV	Diminuição da concentração do ATV	Diminui eficácia do ATV	Inibidores da bomba de prótons não devem exceder a dose de 20 mg de omeprazol diariamente e devem ser administrado 12 horas antes da administração do ATV/r		
	Wang <i>et al.</i> , 2011	Antagonistas de receptor H2	ATV	Diminui a concentração do atazanavir	Diminui eficácia do ATV	Administração atazanavir/r 300 mg/100 mg deve apenas ocorrer 10 horas		

Classe	Referência bibliográfica	Medicamento	ARV	Efeito em relação ao medicamento	Efeitos clínicos	Recomendações
						após a tomada de um antagonista de receptor H2
Anti-inflamatórios esteroides	Penzak <i>et al.</i> , 2005 Yoganathan <i>et al.</i> , 2012	Budesonida	IP	Aumento da concentração dos corticoides	Síndrome de Cushing	Avaliar
		Prednisonolona				
Medicamentos para tratamento de malária	Fehintola <i>et al.</i> , 2011	Cloroquina	IP	Aumenta a concentração de cloroquina	IP inibidor CYP2C8 e CYP3A4	Avaliar
			ITRNN	Redução da concentração de cloroquina	ITRNN indutor de CYP3A4	Avaliar
	German <i>et al.</i> , 2007	Amiodaquina	EFV	Aumenta metabolismo da amiodaquina	Enormes elevações das aminotransferases	Avaliar
Anestésicos locais	Gonçalves <i>et al.</i> , 2010	Lidocaína	RTV, ATV, FPV e TPV	Aumento da concentração de lidocaína	Aumento das concentrações séricas de lidocaína e aumento do efeito da lidocaína	Monitorização dos níveis de lidocaína
Medicamentos que atuam no SNC	Van der Lee <i>et al.</i> , 2007	Paroxetina	FPV/r	Diminui a contração da paroxetina	Aumenta a concentração da paroxetina	Avaliar
	Greenblatt <i>et al.</i> , 2003	Trazodona	RTV	Aumento da concentração, do clearance e do tempo de meia vida da trazodona	Aumento da sedação, fadiga e comprometimento do desempenho	Diminuição da dose de trazodona
	Gleason, Luque e Shah, 2013	Bupropiona	LPV/r	Aumento da concentração da bupropiona		Avaliar
		Midazolam	ARV inibidor da CYP3A4	Aumento da concentração dos BZD	Aumento da sedação e depressão do sistema nervoso central	Midazolam, trazolam e alprazolam contraindicado o uso com IP
	Alprazolam					
	Hogeland <i>et al.</i> , 2007	Clonazepam				
		Triazolam				
	Nieminen <i>et al.</i> , 2010	Oxicodona	LPV/r	Aumento do efeito da oxicodona		Redução na dose de oxicodona deve ser considerada
Medicamentos que atuam no SNC	Clark <i>et al.</i> , 2011	Metadona	LPV/r	Diminuição do efeito da metadona	Sem efeitos clínicos	Nenhum ajuste da dose de metadona é necessário
	Bart <i>et al.</i> , 2001	Metadona	Amprenavir e ABC	Diminuição do efeito da metadona	Efeitos de retiradas de opioides	Ajuste de dose de metadona deve ser considerado
	Jamois <i>et al.</i> , 2009	Metadona	SQV/r	Nenhuma alteração na concentração de metadona	Não são observadas reações adversas ou mudanças significativas nos parâmetros laboratoriais, nos eletro-	Nenhum ajuste da dose de metadona é necessário

Classe	Referência bibliográfica	Medicamento	ARV	Efeito em relação ao medicamento	Efeitos clínicos	Recomendações
					cardiogramas ou em sinais vitais dos pacientes	
	Yacoob <i>et al.</i> , 2000	Fenitoína Fenobarbital	IP	Aumento metabolismo dos IP	Aumento da replicação viral	Avaliar
	Berbel Garcia <i>et al.</i> , 2000	Carbamazepina	RTV	Aumenta a concentração de carbamazepina	Níveis tóxicos de carbamazepina	Monitorização dos níveis de carbamazepina e do RTV

Referência Bibliográfica	Droga de abuso	ARV	Efeito ARV + droga de abuso	Mecanismo
McDowell <i>et al.</i> , 2000	Álcool	ABC	Aumento de 41% na AUC do ABC; 15% na Cmax ABC e 26% T1/2 do ABC	Competição na metabolização pela via do álcool desidrogenase
Greenblatt <i>et al.</i> , 2000 Wynn <i>et al.</i> , 2005	Alprazolam, triazolam, midazolam e flunitrazepam	RTV	Aumento dos níveis sérico dos benzodiazepínicos	Inibição da CYP3A4 pelo RTV
Wynn <i>et al.</i> , 2005	Cocaína	RTV e EFZ	Overdose de cocaína	Inibição da CYP3A4 pelo RTV e pelo EFZ
		Nevirapina	Aumento de hepatotoxicidade	Indução da atividade do CYP3A4. Deslocamento do metabolismo da cocaína da hidroxilação para a N-desalquilação, aumentando o metabólito tóxico.
Maurer <i>et al.</i> , 2000 Henry; Hill, 1998 Henry, Jeffreys e Dawling, 1992	MDMA (Ecstasy)	RTV	Aumento da toxicidade do MDMA. Pode ser fatal	Inibição da CYP2D6. Principal via de metabolização do MDMA
Abrams <i>et al.</i> , 2003	Maconha	Nelfinavir e Indinavir	Nenhum efeito esperado	Não há interação

## APÊNDICE B: Frequência de medicamentos coadministrados com a TARV pelos participantes

Medicamento	Frequência (n)
Dipirona	57
Paracetamol	50
Sulfametoxazol / Trimetropina	37
Cafeína	29
Omeprazol	27
Amoxicilina	22
Ácido Clavulânico, Azitromicina, Clonazepam	16
Fluconazol, Ibuprofeno	15
Losartana, Nimesulida	14
Amitriptilina, Ciprofloxacino, Fluoxetina, Orfenadrina	13
Atenolol, Loratadina	12
Ácido Acetilsalicílico, Hidroclorotiazida	11
Aciclovir, Enalapril, Metformina, Metoclopramida	10
Isometepteno, Vitamina B12 (Cianocobalamina)	9
Atorvastatina, Benzilpenicilina, Fenofibrato, Isoniazida	8
Ácido Polínico, Diclofenaco, Sulfato Ferroso	7
Fenobarbital, Perimetamina, Prednisona, Rifampicina, Sinvastatina	6
Anlodipino, Butilescopolamina, Fenitoina, Metronidazol, Sulfadiazina	5
Carisoprodol, Codeína, Dexametasona, Diazepam, Etambutol, Mesitalo Di-hidroergotamina, Pirazinamida, Pravastatina	4
Ácido Valproico, Albendazol, Captopril, Cefalexina, Citalopram, Etinilestradiol, Furosemida, Insulina NPH e Regular, Levotiroxina, Lítio, Propanolol, Sertralina, Vitamina B6 (Piridoxina), Whey Protein	3
Alprazolam, Cálcio, Carbamazepina, Ciclobenzaprina, Claritromicina, Cloroquina, Fenilefrina, Genfibrozila, Glibenclamida, Haloperidol, Levomepromazina, Loperamida, Mebendazol, Metoprolol, Ômega 3, Simeticona, Tamoxifeno, Tramadol, Varfarina, Vitamina C (Ácido Ascórbico), Vitamina D3 (Colecalciferol), Alendrotanato de Sódio	2
Almeida Prado 46, Alopurinol, Anfoteracina B, Atropa Belladona (Atroveram), Baclofeno, Beclometasona, Betametasona, Bromoprida, Capsaicina, Capsilin, Cápsulas de alho, Carvedilol, Chá de Boldo ( <i>Peumus doldus</i> ), Chá de camomila e erva doce, Chá de tanchagem ( <i>Plantago Major</i> ), Chá de gengibre, Ciprofibrato, Ciproterona, Clindamicina, Clobetazol, Clomipramina, Clorfeniramina (Cimegripe), Clorpromazina, Daclatasvir, Dexclorfeniramina (Coristina D), Dimenidrato (Dramin B6), Dimeticona, Dobesilato de Cálcio, Espinheira Santa ( <i>Maytenus ilicifolia</i> ), Espironolactona, Fexofenadina, Finasterida, Gabapentina, Ganciclovir, Gestodeno, Glimepirida, Hidróxido de alumínio, Hidroxizine, Ibrandronato de sódio, Ivermectina, Lamotrigina, Levofloxacino, Levonorgestrel, Lipostabil, Lornoxicam, Melatonina, Micofenolato, Mirtazapina, Misoprostol, Monocordil, Naproxeno, Niacinamida, Nitazoxanida, Nitrofurantoina, Norfloxacino, Nortriptilina, Ondasetrona, Pantoprazol, Papaverina (Atroveram), Paroxetina, Passiflora, Penicilina, Piperacilina / Tazobactam, Prometazina (Lisador), Risperidona, Rosuvastatina, Saccharomyces Boulardii, Salbutamol, Secnidazol, Sildenafil, Sofosbuvir, Somatodrol, Stanozolol, Testosterona, Tetraciclina, Tiamazol, Tianfenicol, Timolol, Tinidazol, Trazodona, Valsartana, Venlafaxina, Vitamina D, Vitaminas Complexo B (B1, B2, B6 e B12)	1

**APENDICE C: Interações em potencial entre os medicamentos  
coadministrados pelos participantes e as classes de ARV**

Medicamento	Classe ARV			
	ITRN	ITRNN	IP	II
Aciclovir	8	—	—	—
Acido acetilsalicilico	7	—	—	—
Acido valproico	—	—	2	—
Albendazol	3	2	1	—
Alprazolam	1	1	1	—
Amitriptilina	—	—	10	—
Anfotericina b	1	—	—	—
Anlodipino	—	4	2	—
Artovastatina	—	2	—	—
Atenolol	—	—	12	—
Atorvastatina	—	4	4	—
Azitromicina	1	—	7	—
Betametasona	—	1	—	—
Capsulas de alho	—	—	2	—
Carbamazepina	—	1	2	1
Carvedilol	—	—	2	—
Cefalexina	2	—	—	—
Citalopram	—	2	2	—
Claritromicina	2	2	—	—
Clindamicina	—	1	—	—
Clomipramina	—	—	2	—
Clonazepam	1	9	12	—
Clorpromazina	—	—	2	—
Codeina	—	—	8	—
Codeina(tylox)	—	—	—	—
Daclatasvir	—	—	2	—
Dexametasona	—	4	—	—
Diazepam	1	2	2	—
Diclofenaco	5	4	—	—
Etinilestradiol	—	3	—	—
Fenitoina	1	—	6	2
Fenobarbital	1	—	7	3
Finasterida	—	1	—	—
Fluconazol	6	1	—	—
Fluoxetina	—	—	8	—
Furosemida	2	—	—	—
Ganciclovir	1	—	—	—
Genfibrozila	—	—	2	—
Gestodeno	—	1	—	—
Glibenclamida	1	1	1	—
Glimepirida	—	—	2	—
Haloperidol	—	2	—	—
Ibrandronato de sódio	1	1	—	—
Ibuprofeno	14	6	—	—
Ivermectina	—	1	—	—
Lamotrigina	—	—	2	—
Levofloxacino	1	—	—	—
Levonorgestrel	—	1	—	—
Levotiroxina	—	1	2	—
Lítio	5	—	2	—
Loperamida	—	—	2	—
Loratadina	—	—	8	—
Losartana	—	7	14	—
Mebendazol	—	1	2	—
Metronidazol	—	—	5	—
Metropolol	—	—	2	—
Micofenolato	1	—	2	—
Mirtazapina	—	1	—	—

Medicamento	Classe ARV			
	ITRN	ITRNN	IP	II
Naproxeno	1	—	—	—
Nimesulida	8	11	—	—
Ondansetrona	—	—	2	—
Ondansetrona	—	—	—	—
Primetamina	3	1	—	—
Pravastatina	—	1	2	—
Prednisona	—	4	4	—
Rifampicina	3	5	—	—
Risperidona	—	—	2	—
Sertralina	—	1	4	—
Sildenafil	—	—	2	—
Sinvastatina	—	3	—	—
Stanozolol	—	1	—	—
Sulfadiazina	10	3	4	—
Sulfametoxazol/trimetropina	41	—	—	—
Sulfato ferroso	—	—	—	1
Tamoxifeno	—	1	2	—
Testosterona	—	1	—	—
Tramadol	—	2	—	—
Trazodona	—	—	2	—
Varfarina	—	1	2	—
Venlafaxina	—	1	—	—