

Universidade Estadual de Maringá
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

IONE TAKAKI

Reações adversas decorrentes da terapia antirretroviral de alta potência em
pacientes HIV/AIDS tratados no Ambulatório DST/AIDS de Maringá

Maringá

2016

IONE TAKAKI

Reações adversas decorrentes da terapia antirretroviral de alta potência em
pacientes HIV/AIDS tratados no Ambulatório DST/AIDS de Maringá

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Estadual de Maringá, como requisito
parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências
da Saúde, área de concentração: Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kenji Nakamura Cuman

Maringá

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

T136r Takaki, Ione
Reações adversas decorrentes da terapia
antirretroviral de alta potência em pacientes
HIV/AIDS tratados no Ambulatório DST/AIDS de Maringá
/ Ione Takaki. -- Maringá, 2016.
48 f. : tabs.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kenji Nakamura
Cuman.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2016.

1. AIDS (Doença) - Saúde pública - Maringá (PR) .
2. AIDS (Doença) - Tratamento. 3. HAART. 4. TARV. 5.
Adverse drug reaction. I. Cuman, Roberto Kenji
Nakamura, orient. II. Universidade Estadual de
Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 21.ed. 616.9792

AMMA-003069

FOLHA DE APROVAÇÃO

IONE TAKAKI

Reações adversas decorrentes da terapia antirretroviral de alta potência em
pacientes HIV/AIDS tratados no Ambulatório DST/AIDS de Maringá

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração: Saúde Humana.

COMISSÃO JULGADORA

Prof Dr. Roberto Kenji Nakamura Cuman
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof Dr. Francisco Pereira da Silva
Universidade Estadual de Londrina

Prof Dr. Roberto Barboza Bazotte
Universidade Estadual de Maringá

Prof^a. Dr^a. Silvana Martins Caparroz Assef
Universidade Estadual de Maringá

Prof^a. Dr^a. Udelysses Janete Veltrini
Uningá

Aprovada em: 29 de fevereiro de 2016

Local de defesa: Sala 01, Bloco 125, *campus* da Universidade Estadual de Maringá.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes, que a
cada dia nos fornece um sentimento novo,
um desafio, uma aprendizagem.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pela confiança, dedicação, carinho e incentivos durante toda minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto Kenji Nakamura Cuman, pela sua dedicação, competência e profissionalismo, essenciais ao desenvolvimento dessa pesquisa, a quem tenho grande admiração, carinho e respeito.

Aos amigos, grandes incentivadores de todas as horas, sempre ouvindo as angústias e alegrias.

Aos funcionários do Ambulatório DST/AIDS de Maringá, que sempre me receberam e incentivaram com carinho.

Aos funcionários do LEPAC, colaboradores valiosos.

Aos docentes, funcionários e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

A todos, que direta ou indiretamente ajudaram em meu trabalho, tornando possível a concretização deste trabalho.

EPÍGRAFE

“Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu, de ver novos lugares e novas gentes. Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa, aquele algo que a define como especial, um objetivo singular, um amigo – é fundamental. Navegar é preciso, reconhecer o valor das coisas e das pessoas, é mais preciso ainda”.

(Antoine de Saint-Exupéry)

Suppressing HIV-1 Viral Load after Multiple Changes to High Active Antiretroviral Therapy: Case Report

ABSTRACT

Background: High active antiretroviral therapy (HAART) can reduce plasma viremia to levels below the limit of detection, leading to adequate immune recovery and clinical stability in most HIV-1-infected patients. However, the virus persists in reservoirs, and free virions can be found in the plasma.

Case: We report here the case of an HIV-infected patient diagnosed in 1999, who exhibited good adherence to medication and HAART efficacy after multiple protocol changes. In this study, we describe the clinical features, chronological changes in HIV viral load and CD4+ T-cell count, and treatment outcomes of multiple combinations of antiretrovirals (ARV). The patient presented cycles of viral load during treatment ranging from undetectable, low, and intermediate HIV-1 RNA levels, to levels above the limits of quantification. A therapeutic regimen intensified with raltegravir (RAL) promoted the constant depletion of HIV viral load and an increase in CD4+ T-cells.

Conclusion: The study demonstrated that the intensification of HAART efficacy using RAL could reduce the HIV viral load.

Keywords: HAART, HIV, viral load, antiretroviral therapy, raltegravir

ADVERSE DRUG REACTION IN HIV- INFECTED PEOPLE TREATED WITH HAART IN MARINGA, SOUTHERN BRAZIL

Ione Takaki¹, Luciana Quirelli², Roberto K. N. Cuman^{2*}

Abstract

Background: Prolonged treatment of HIV-1 disease with highly antiretroviral therapy (HAART) can be difficult to sustain because of adverse drug reactions (ADR). Knowledge of ADR of antiretroviral agents is a critical component of HIV/AIDS care and treatment.

Method: A retrospective and prospective analysis of the laboratory and clinical-epidemiological characteristics on chart review was conducted among HIV-infected patients treated with HAART between January 2010 and December 2013, from a public health Center for care and treatment in Maringa, Southern Brazil.

Results: The mean age of ART participants was 44.3 ± 10.8 years and males and females have no age difference. The percentage of married participants were 84 (38.2%), of which 39 (46.4%) are females and 45 (53.6%) are males. Immunological and virological profile of participants was evaluated, where the mean of the first and the last CD4+ T count were 550 ± 309 cells/ μ L and 642 ± 372 cells/ μ L, respectively. Similarly, the mean viral load was $14,476 \pm 58,067$ copies/mL and $20,828 \pm 106,028$ copies/mL. The average time of ARV use is 5.6 ± 4.2 years for all participants in this study. 28 (12.8%) participants reported having failed on adherence to medication for a period during the four years of the study. 102 patients used the therapeutic scheme based in 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and 1 protease inhibitor (PI), wherein the ARV combination has been used lamivudine (3TC) – zidovudine (AZT) – lopinavir/ritonavir (LPV/r) (31.4%), followed by the ARV combination, 3TC-AZT- atazanavir/ritonavir (ATV/r) (28.4%). The therapeutic scheme 2 NRTI and 1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) was used for 79 patients, with the ARV combination was 3TC-AZT- efavirenz (EFZ) (65.8%). Gastrointestinal disorders (25.9%), neuropsychiatric symptoms (18.2%) and hypertension (25.4%) are the changes more often presented by patients during the study period. ADRs that presented a greater number of participants were: anemia (48.8%), hypertriglyceridemia (47.3%), hypercholesterolemia (36.1%) and hyperglycemia (22.6%). 38 (17.3%) participants had opportunistic disease and lipodystrophy was observed in 11 (5.0%).

Conclusion: The study demonstrated ADRs in HIV-infected patients treat in a public health Center for care and treatment in Maringa. Southern Brazil.

Keywords: HIV, AIDS, HAART, adverse drug reaction.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ADR	adverse drug reactions
AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
ART	antiretroviral therapy
ARV	antirretroviral
ATV	atazanavir
ATV/r	atazanavir/ritonavir
AZT	zidovudina
D4T	stavudina
DDI	didanosina
dNTP	desoxinucleotídeos trifosfato
DRV	darunavir
EFZ	efavirenz
ETR	etravirina
FPV	fosamprenavir
HAART	highly antiretroviral therapy
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IE	inibidores de entrada
IF	inibidor de fusão
IIn	inibidores da integrase
IP	inibidores da protease
ITNR	inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos
ITRNN	inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos

LPV	lopinavir
LPV/r	lopinavir/ritonavir
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NVP	nevirapina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PI	protease inhibitor
PVHA	peessoas vivendo com HIV/AIDS
RAL	raltegravir
RAM	reação adversa a medicamentos
RTV	ritonavir
SQV	saquinavir
SRA	síndrome retroviral aguda
T-20	enfurvitide
TARV	terapia antirretroviral de alta potência
TDF	tenofovir
TPV	tipranavir
TR	transcriptase reversa

Tese elaborada e formatada conforme as normas da ABNT (Capítulo I) e das publicações científicas (Capítulo II) : Tropical Journal of Pharmaceutical Research (artigo 1) disponível em: <http://www.tjpr.org/home/pages.php?cmd=Guidelines> e Aids Research and Therapy (artigo 2) disponível em <http://aidsrestherapy.biomedcentral.com/submission-guidelines>

SUMÁRIO

1	CAPITULO I	14
1.1	Introdução	14
1.2	História natural da infecção pelo HIV	16
1.3	Infecção aguda	16
1.4	Latência clínica	17
1.5	Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)	17
1.6	Antirretrovirais	18
1.7	Inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITRN)	18
1.8	Inibidores da transcriptase reversa não análogos a nucleosídeos (ITRNN)	18
1.9	Inibidores da protease (IP)	19
1.10	Inibidores de entrada (IE)	19
1.11	Inibidores da integrase (IIn)	20
1.12	Terapia antirretroviral de alta potência (TARV)	20
1.13	Reação adversa ao medicamento (RAM)	21
1.14	Carga viral residual	22
1.15	Aspectos epidemiológicos	23
1.16	Justificativa	24
1.17	Objetivos	25
1.18	Referências	26
2	CAPITULO II	29

2.1	Artigo 1: Suppressing HIV - 1 Viral Load After Multiple Changes on High Active Antiretroviral Therapy : Case Report	29
2.2	Artigo 2: Adverse drug reaction in HIV- infected people treated with HAART in Maringa, Southern Brazil	38
3	CAPITULO III	47
3.1	Conclusões	47
3.2	Perspectivas futuras	48

CAPITULO I

INTRODUÇÃO

A infecção do organismo humano pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é causada por um retrovírus com genoma RNA, o qual tem a especificidade de infectar linfócitos TCD4+. A infecção leva à deficiência e disfunção desses linfócitos e comprometimento da resposta imune celular. A imunodeficiência instala-se de maneira progressiva, sendo acentuada meses ou anos após a infecção viral. Essa desestruturação imune dá origem à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), que se caracteriza por infecções oportunistas e doenças malignas raras. A elevação da carga viral plasmática e o decréscimo da contagem de linfócitos TCD4+ representam importantes indicadores de progressão do quadro clínico da infecção pelo HIV (RUBBERT, BEHRENS, OSTROWSKI, 2007).

A terapia antirretroviral de alta potência (TARV) representa a principal estratégia farmacológica disponível empregada no tratamento da infecção pelo HIV, assim como da AIDS. A supressão da replicação viral e, conseqüentemente, a diminuição da quantidade de vírus circulante na corrente sanguínea, o restabelecimento da contagem de linfócitos TCD4+ e a redução de infecções oportunistas associadas à AIDS, são os objetivos primordiais da terapia que envolve esquemas de fármacos (RUBBERT, BEHRENS, OSTROWSKI, 2007).

O grande benefício gerado pelo uso da TARV é o prolongamento da sobrevida e a redução da morbimortalidade (BRASIL, 2007, PALELLA et al., 1998). A TARV, esquema terapêutico combinado de dois ou mais antirretrovirais (ARV) tornou mais eficiente o tratamento, uma vez que o HIV, dentre outras características, apresenta adaptabilidade e resistência aos medicamentos quando usados isoladamente (RUBBERT, BEHRENS, OSTROWSKI, 2007).

Apesar da AIDS ser considerada incurável, o tratamento medicamentoso, com a utilização da TARV, proporcionou significativo aumento na expectativa de vida do paciente HIV/AIDS e deixou de ser considerada como doença incurável, fatal e irreversível, tornando-se uma condição crônica potencialmente controlável (BUCCIARDINI et al., 2006).

Segundo Siegel e Lekas (2002), as doenças crônicas são tipicamente incuráveis e os cuidados médicos têm como objetivo conter a progressão da doença e o manejo dos sintomas. Apresentam curso incerto e a trajetória é frequentemente caracterizada por períodos de remissão e recorrência, ou períodos interrompidos por episódios de exacerbação dos sintomas. Três fatores foram responsáveis para que a AIDS fosse redefinida como condição crônica: (1) os avanços no conhecimento sobre a história natural do HIV; (2) a possibilidade de monitorar a progressão da doença com o surgimento de marcadores laboratoriais, tais como os exames de contagem de linfócitos TCD4+ e da quantificação da carga viral do HIV; e (3) o surgimento e avanços dos antirretrovirais (ARV) (ALENCAR; NEMES; VELLOSO, 2006).

Tais avanços, no entanto, deparam-se com novos desafios, entre eles, destacam-se a necessidade de ampliar o acesso à TARV, de administrar os efeitos indesejáveis desta terapia, bem como da necessidade de reconhecer e controlar as co-morbidades emergentes, que na era pré-TARV, não tinham grande expressão. Acrescente-se ainda o aparecimento de novas morbidades relacionadas aos efeitos adversos dos ARV, interações medicamentosas e problemas com adesão terapêutica (GUIMARÃES; RAXACH, 2002).

A reação adversa a medicamentos (RAM) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, relacionado ao uso de um medicamento, em doses normalmente utilizadas para a profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade ou modificação de uma função fisiológica” (ARONSON ; EDWARDS, 2000).

De acordo com Guimarães (2002), as RAMs tornam-se desafios para pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), uma vez que estas são consideradas um dos piores obstáculos à adesão ao ARV. Diante do uso prolongado de ARV, diversos efeitos colaterais têm sido constantemente descritos na literatura e podem alterar significativamente a qualidade de vida dos portadores do HIV/AIDS (VALENTE et al., 2005; CASTELO FILHO; ABRÃO, 2007; GUIMARÃES et al., 2007; MONTESSORI et al., 2004).

O otimismo gerado pelo impacto do tratamento tem sido moderado pela constatação do aumento dos efeitos adversos, incluindo a resistência à insulina e intolerância à glicose, dislipidemia, mudanças na gordura corporal, conferindo aos infectados pelo HIV maior risco para doenças ateroscleróticas (GUIMARÃES et al., 2007).

Os benefícios da TARV na evolução da infecção pelo HIV estão bem estabelecidos e, com o aumento da sobrevivência dos pacientes, as alterações tardias da infecção pelo HIV assumem um papel cada vez mais importante. Conhecimentos sobre RAMs e seus fatores de risco são de fundamental importância para a escolha adequada do esquema terapêutico dentre o grande número de combinações possíveis de ARV disponíveis para o tratamento da infecção pelo HIV (HOFFMANN, MULCAHY, 2007).

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV

A infecção pelo HIV apresenta um amplo espectro de estágios clínicos, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos. Nessa fase, bilhões de partículas virais são produzidas diariamente, com a viremia plasmática alcançando níveis elevados e o indivíduo torna-se altamente infectante (BRASIL, 1987).

INFECÇÃO AGUDA

A infecção aguda é definida como as primeiras semanas da infecção pelo HIV até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão), que ocorre normalmente em torno da quarta semana após a infecção. É acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA), que incluem febre, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaléia. Podem também ocorrer febre alta, linfadenomegalia, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão. Alguns pacientes desenvolvem exantema de curta duração após o início da febre. Sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais podem estar presentes. Cefaléia e dor ocular são manifestações neurológicas comuns, podendo ocorrer quadro de meningite asséptica, neurite periférica sensitiva ou motora, paralisia do nervo facial ou síndrome de Guillan-Barré (RUBBERT; BEHRENS; OSTROWSKI, 2007).

A SRA é auto limitada e a maior parte dos sinais e sintomas desaparecem em três a quatro semanas. Linfadenopatia, letargia e astenia podem persistir por vários meses. A presença de manifestações clínicas mais intensas e prolongadas (superior a 14 dias) pode estar associada à progressão mais rápida da doença. Os sinais e sintomas que caracterizam a SRA,

por serem muito semelhantes aos de outras infecções virais, são habitualmente atribuídos a outra etiologia e a infecção pelo HIV comumente deixa de ser diagnosticada. A sorologia para a infecção pelo HIV é geralmente negativa nessa fase, mas o diagnóstico pode ser realizado com a utilização de métodos moleculares para a detecção de RNA do HIV (BRASIL, 1987).

LATÊNCIA CLÍNICA

Na fase de latência clínica, o exame físico costuma ser normal, exceto pela linfadenopatia, que pode persistir após a infecção aguda. Podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais, tais como plaquetopenia, anemia normocrônica e normocítica e leucopenias leves. A contagem de linfócitos T-CD4+ permanece acima de 350 células/ μ L, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias, mesmo tuberculose. Com a progressão da doença, apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas começam a ser observadas (RUBBERT; BEHRENS; OSTROWSKI, 2007).

À medida que a infecção progride, os sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga, diarreia crônica, cefaléia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, como leucoplasia oral pilosa, tornam-se mais frequentes. Nesse período, a contagem de linfócitos T-CD4+ já pode ser encontrado entre 200 e 300 células/ μ L. A candidíase oral é um marcador clínico precoce de imunodepressão grave, e foi associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Diarreia crônica e febre de origem indeterminada, bem como leucoplasia oral pilosa, também são preditores de evolução para AIDS (BRASIL, 1987).

SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definidor da AIDS. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres. Nessas situações, na maioria das vezes, a contagem de linfócitos T-CD4+ está abaixo de 200 células/ μ L (RUBBERT; BEHRENS; OSTROWSKI, 2007).

Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou por processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV (BRASIL, 1987, 2013).

ANTIRRETROVIRAIS

O primeiro ARV aprovado para o tratamento da AIDS foi a zidovudina (AZT) em 1987 e pertence à classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITNR), inicialmente utilizada como monoterapia. O tratamento monoterápico revelou um resultado promissor, mas levou a uma rápida seleção de isolados HIV-1 resistentes a esse medicamento. ARV mais eficazes surgiram no decorrer dos anos 90, classificados nas categorias: ITRN, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da integrase (IIn) e inibidores de entrada (IE).

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS A NUCLEOSÍDEOS

Os ITRNs agem após a conversão em trifosfatos (forma ativa) após sofrer fosforilação pelas enzimas celulares, as quinases. Os nucleosídeos fosforilados competem com os desoxinucleotídeos trifosfato (dNTP) das células. A inclusão de um ITRN trifosfato na fita de DNA viral em formação inibe a incorporação de mais nucleotídeos, detendo a formação do DNA viral complementar (HOFFMANN; MULCAHY, 2007). O Ministério da Saúde MS distribui gratuitamente seis medicamentos da classe dos ITRNs: Abacavir (ABC), Didanosina (DDI), Lamivudina (3TC), Tenofovir (TDF), AZT (BRASIL, 2013).

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS A NUCLEOSÍDEOS

Os ITRNNs ligam-se diretamente ao sítio ativo da enzima transcriptase reversa (TR) em uma região hidrofóbica próxima do local de ligação do substrato para nucleosídeos. Como resultado desta interação, o sítio ativo responsável pela formação da dupla hélice de DNA tem sua mobilidade e flexibilidade restritas, tendo como consequência uma drástica redução da

enzima TR (HOFFMANN, 2007). As drogas desta classe disponíveis, no Brasil, incluem Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP) e Etravirina (ETR) (BRASIL, 2013).

INIBIDORES DA PROTEASE

Esta classe de droga atua na inibição da enzima Protease que atua na fragmentação proteolítica das poliproteínas virais *gag* e *pol* e a maturação dos virions promovendo assim a produção de partículas virais imaturas, incapazes de infectar novas células (HOFFMANN, 2007). Os IPs disponíveis são: Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Saquinavir (SQV), Tipranavir (TPV) e Ritonavir (RTV). O RTV é usado para aumentar a farmacocinética de outras drogas desta classe de antirretrovirais (BRASIL, 2013).

INIBIDORES DE ENTRADA

Há três etapas cruciais para a entrada do HIV no interior das células TCD4+: ligação do HIV ao receptor CD4, a co-receptores e finalmente a fusão do vírus e a célula.

Os IEs impedem que o vírus entre nas células-alvo. O Maraviroc (MVC) é um antagonista seletivo dos correceptores de quimiocinas, impede a interação da glicoproteína gp120 com o correceptor CCR5 necessário para a entrada do vírus nas células (HOFFMANN; MULCAHY, 2007). O uso de MVC no Brasil está indicado para pacientes que apresentam vírus multirresistentes, sendo usado apenas nas terapias de resgate nos casos de falha terapêutica comprovado por genotipagem (BRASIL, 2013).

O inibidor de fusão (IF) impede que o vírus entre na célula-alvo evitando assim a infecção de novas células, bloqueando as interações da gp120 com o CD4 e com os co-receptores e inibindo as interações com a gp41. O IF Enfuvirtida (T-20) imita o domínio C-terminal HR2 da gp41 e liga-se competitivamente ao HR1. Assim, T-20 liga-se à região da gp41 que medeia a alteração conformacional intermediária para estrutura de fusão ativa, impedindo a fusão e a entrada viral na célula humana. O uso de T-20 está indicado para terapias de resgate de pacientes multi-experimentados, ou seja, aqueles que já foram submetidos a muitos esquemas terapêuticos e apresentam falha comprovada pela genotipagem, com identificação de vírus multirresistentes. Os vírus multirresistentes

normalmente apresentam mutações que conferem resistência a todos os medicamentos de uma mesma classe de ARVs (HOFFMANN; MULCAHY, 2007).

INIBIDORES DA INTEGRASE (In)

A integrase, juntamente com a transcriptase reversa e protease, é uma das três enzimas-chave no ciclo de replicação do HIV-1. Esta enzima é envolvida na integração do DNA viral no genoma da célula e é essencial para a proliferação do HIV. Raltegravir (RAL) é um inibidor da integrase com grande eficácia como terapia de resgate (BRASIL, 2013).

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA

A TARV tem como objetivo principal a redução da progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada. Com o advento da TARV, houve uma melhora substancial do prognóstico com redução da morbidade e mortalidade em pacientes HIV -positivo e também a transmissão pelo HIV.

Desde o surgimento dos primeiros esquemas antirretrovirais, buscou-se definir critérios para o início do tratamento com bases nas estimativas de risco de infecções oportunistas, evolução para AIDS e morte. Entretanto, já existem evidências de que, mesmo em indivíduos assintomáticos com contagens elevadas de linfócitos TCD4+, a replicação viral e a ativação imune crônica estão associadas ao desenvolvimento de doenças não tradicionalmente relacionadas à infecção pelo HIV, tais como eventos cardiovasculares (BRASIL, 2007, 2013).

As evidências de benefícios clínicos e de prevenção da transmissão do HIV de estudos intervencionais e observacionais, somadas à disponibilidade de opções terapêuticas progressivamente mais cômodas e bem toleradas, justificam o estabelecimento de novos critérios para o início do tratamento antirretroviral, que incluem a recomendação de início mais precoce.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos do Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais recomenda que a terapia inicial

deve sempre incluir combinações de três ARVs, sendo dois ITRNs associados a um ITRNN, como regra, o esquema de primeira linha indicado: TDF + 3TC + EFZ, que possui apresentação de dose fixa combinada (BRASIL, 2013).

REAÇÃO ADVERSA AO MEDICAMENTO

A TARV trouxe benefícios inequívocos para a redução da morbidade e mortalidade associada à AIDS, melhorando a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). A partir da elevação da sobrevida observada com a TARV, evidenciou-se o surgimento de complicações crônicas não relacionadas diretamente à infecção pelo HIV, tais como doenças cardiovasculares, alterações hepáticas, renais e ósseas, além de neoplasias e perda das funções neurocognitivas. Essas complicações, que se assemelham a processos degenerativos típicos do envelhecimento, apresentam etiologia ainda mal definida. Podem ser resultantes de processos multifatoriais, como a presença de comorbidades e toxicidade relacionada à TARV (HOFFMANN; MULCAHY, 2007).

Recentemente, a inflamação e a disfunção endotelial associada à infecção pelo HIV têm sido apontadas como fatores que contribuem para a elevação do risco de complicações cardiovasculares em PVHA. Embora o papel dos ARVs na redução da inflamação e dos eventos cardiovasculares ainda não esteja claro, a capacidade de restaurar e expandir as células linfócitos T-CD4+ é menor entre pacientes que iniciam tratamento mais tardiamente. Nesse sentido, estima-se que o início mais precoce da TARV e, portanto, em fases com maior capacidade de recuperação das células T esteja inversamente relacionado ao desenvolvimento de complicações crônicas (BRASIL, 2013).

A TARV pode levar a diversas RAMs, sendo um forte fator para a descontinuação do uso dos mesmos entre os pacientes HIV-infectados no primeiro ano de tratamento. Além disso, ARVs podem ser altamente tóxicos e requerem a retirada necessária do medicamento resultando em uma falha na terapêutica (MANZARDO et al., 2007). As RAMs, podem também ser mais suaves, sendo que as mais comuns ocorrem mais cedo na maioria dos esquemas terapêuticos (CARR; COOPER, 2001). Os distúrbios gastrointestinais são bastante frequentes, podendo ser transitórios ou permanecem persistentes ao longo do tratamento. Outros transtornos comuns são fadiga, cefaléia e pesadelos. Diversas RAMs mais severas que não acometem com frequência estão associados a ART, que incluem anemias, neuropatia

periférica, reações de hiperssensibilidade, hepatotoxicidade, hiperglicemia, hiperlipidemia, entre outros (ARONSON; EDWARDS, 2000; MONTESSORI et al., 2004).

Síndrome da lipodistrofia é um termo usado para descrever uma complicação metabólica de perda ou ganho de gordura, que é associado com alguns ARVs. Lipoatrofia é a perda de gordura subcutânea, particularmente evidente em face, nádegas e membros. Lipohipertofia é o acúmulo de gordura visceral e central em abdome, região dorsocervical ou seios. A síndrome de lipodistrofia inclui anormalidades metabólicas, tais como resistência à insulina e dislipidemia.

O uso de IPs tem sido associado com hiperglicemia (NGALA; FIANKO, 2013; ALI et al., 2014) e hiperlipidemias, as quais são mais comuns e mais severas do que as observadas antes do advento da TARV (CARR et al., 1999). Estas desordens são fatores de risco cardiovascular em pacientes HIV-infectados em uso de TARV (MASHINYA et al., 2015; FINKELSTEIN et al., 2015; PEREIRA et al., 2015).

Alguns ARVs, em especial, AZT, tem característica mielossupressiva atuando em hemácias, com conseqüente desenvolvimento de anemia nos pacientes (ASSEFA et al., 2015). Polineuropatia sensorial distal é uma complicação neurológica que ocorre em muitos pacientes HIV/AIDS que apresentam sintomas neuropáticos como dor, parestesia ou entorpecimento nos pés que podem afetar a qualidade de vida, habilidade laboral e adesão à terapia (VERMAAK et al., 2015).

A infecção pelo HIV aumenta o risco do paciente para várias desordens psiquiátricas, incluindo depressão, mania, psicose e abuso do uso de drogas psicotrópicas. A TARV pode precipitar ou piorar desordens psiquiátricas, que incluem vertigens, cefaléia, confusão, estupor, falta de concentração, agitação, amnésia, distúrbios do sono, que são geralmente relacionados com o uso do ARV efavirenz (TEISMAN; ANGELINO; HUTTON, 2001).

CARGA VIRAL RESIDUAL

O uso da TARV tem como meta a supressão máxima dos níveis de RNA –HIV, que são observados em pacientes aderentes à terapia. Muitos estudos tem sugerido que a TARV não é completamente efetiva para a eliminação do vírus, sendo que alguns pacientes

apresentam episódios transitórios de carga viral, poderiam ser resultantes da ativação de compartimentos anatômicos, incluindo várias populações de células. A persistência do vírus em reservatórios é um fator forte a ser considerado na falha terapêutica (JONES; PERELSON, 2007; SHEN, SILICIANO, 2008; MASSANELLA, MARTINEZ-PICADO, BLANCO, 2013).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A epidemia da infecção pelo HIV/AIDS é um fenômeno que envolve progressivamente mais segmentos da população e sua forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende do comportamento humano, individual e coletivo. Devido às desigualdades sociais e regionais no Brasil, a propagação da infecção pelo HIV apresenta dimensões que ocasionam transformações significativas em seu perfil epidemiológico.

A epidemia da HIV/AIDS no Brasil está concentrada em populações-chave que respondem pela maioria de casos novos do HIV em todo o país, como gays e homens que fazem sexo com homens, travestis e transexuais, pessoas que usam drogas e profissionais do sexo, com destaque para o crescimento de AIDS na juventude (15 a 24 anos).

Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil, até junho de 2015, foram registrados no país, 798.366 casos de AIDS, sendo que a distribuição se expande por todo o território nacional, com concentração nas regiões Sudeste (53,8%) e Sul (20%). Nos últimos cinco anos, o Brasil tem registrado, anualmente, uma média de 40,6 mil casos de AIDS, sendo que a taxa de detecção estabilizou nos últimos dez anos, com uma média de 31,1 casos para cada 100 mil habitantes na região Sul.

Foram registrados no Brasil, desde 1980 até junho de 2015, 519.183 (65,0%) casos de AIDS em homens e 278.960 (35,0%) em mulheres. No período de 1980 até 2003, observou-se um aumento na participação das mulheres nos casos de AIDS. No período de 2004 a 2008, a relação entre o número de casos de AIDS em homens e mulheres foi de 15 casos em homens para 10 casos em mulheres. No entanto, a partir de 2009, observou-se uma redução nos casos de AIDS em mulheres. Em 2014, observamos que a relação passou a ser de 19 casos de AIDS em homens para cada 10 casos em mulheres. Nos 30 municípios da 15ª. Regional de Saúde de Maringá, até 2014 foram notificados 2.429 casos de AIDS, sendo 1.559 (64,2%) do sexo masculino e, 870 (35,8%) casos de AIDS em mulheres (BRASIL, 2015).

JUSTIFICATIVA

O tratamento da infecção pelo HIV com a utilização da terapia antirretroviral de alta potência leva à carga viral indetectável, mas não pode erradicar o HIV; desta forma, não há cura para a doença. Além disso, enquanto a história natural da infecção pelo HIV tem sido bem descrita, o curso da progressão da doença é muito individual e o regime de tratamento não tem eficácia equivalente para todos os portadores do HIV/AIDS (RUBBERT, BEHRENS, OSTROWSKI, 2007).

As terapias atuais necessitam de tratamento ao longo da vida que podem ser associados com uma toxicidade significativa. A TARV está se tornando cada vez mais eficaz, mas também complexa. Os muitos efeitos adversos da terapia podem provocar distúrbios que afetam uma variedade de órgãos. Embora esquemas antirretrovirais atuais sejam potentes do ponto de vista antiviral, muitas vezes falham devido a não-adesão do paciente. Para otimizar a adesão e, portanto, a eficácia, os clínicos devem concentrar na prevenção de efeitos adversos, quando possível, e distinguir aqueles que são auto-limitada daqueles que são potencialmente graves. Existe uma necessidade para as opções de tratamento simples, que proporcionam potência sustentada e toxicidade limitada. Intervenções abrangentes são urgentemente necessárias para reduzir a carga de HIV e informar o manejo clínico em contextos de recursos limitados (GUIMARÃES; RAXACH, 2002).

A TARV produz comum e freqüentemente fortes reações adversas com todos os agentes antirretrovirais disponíveis, que pode levar à interrupção no esquema do medicamento. Portanto, é crítico antecipar, reconhecer e manejar as RAMs oferecendo cuidados primários para pacientes HIV e escolher entre as várias combinações disponíveis de ARVs.

OBJETIVOS

GERAL:

- Identificar as RAMs decorrentes da TARV em pacientes com infecção HIV/AIDS, atendidos no Ambulatório de DST/AIDS de Maringá.

ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência e incidência de RAMs decorrentes da TARV.
- Correlacionar os ARV com as RAMS.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, T. M. D.; NEMES, M. I. B.; VELLOSO, M. A. Transformações da “aids aguda” para a “aids crônica”: percepção corporal e intervenções cirúrgicas entre pessoas vivendo com HIV e AIDS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13(6), p.1841-1849, 2008.
- ALI I. et al. Metabolical abnormalities and body composition in Human Immunodeficiency Virus-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. **Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals**, v. 3(2), p.94-98, 2014.
- ARONSON, J. K.; EDWARDS, I. R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**, v. 356, p. 1255-1259, 2000.
- ASSEFA M. et al. Prevalence and correlates of anemia among HIV infected patients on Highly Active Anti-retroviral therapy at Zewditu Memorial Hospital. Ethiopia. **BMC Hematology**, v.15,6, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Prevenção e controle da infecção pelo vírus HIV**. Normas e Manuais Técnicos. Série A. Brasília, 1987.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. 2007/2008. Brasília, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. 2013. Brasília, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Boletim Epidemiológico-AIDS e DST**. 2015. Brasília, 2015.
- BUCCIARDINI, R. et al. ISSQOL: a new questionnaire for evaluating the quality of life of people with HIV in the HAART era. **Qual. Life Res.**, v. 15, p. 377-390, 2006.
- CARR, A.; COOPER, D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, p. 1423-30, 2001.

CARR A. et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. **The lancet**, v.353, p. 2093-99, 1999.

CASTELO FILHO, A.; ABRÃO, P. Alterações metabólicas do paciente infectado pelo HIV. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51 (1), p. 5-7, 2007.

FINKELSTEIN J.L. et al. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implication for clinical management in resource-limited settings. **Journal of the International AIDS Society**, v 18, p.19033, 2015.

GUIMARÃES, M. S.; RAXACH, J. C. A questão da adesão: os desafios impostos pela aids no Brasil e as respostas do governo, de pessoas e da sociedade. **Rev. Impulso**, v.32, p. 69-89, 2002.

GUIMARÃES, M. M. M. et al. Distribuição da gordura corporal e perfis lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, p. 42-51, 2007.

HOFFMANN, C.; MULCAHY, F. Overview of Antiretroviral Agents. In: HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J. K.; KAMPS, B. S. (Ed.). **HIV Medicine 2007**. 15.ed. Paris: Flying Publisher, 2007. p. 93 – 126, 2007.

HOFFMANN, C.; MULCAHY, F. ART 2007/2008: The horizon and beyond. In: HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J. K.; KAMPS, B. S. (Ed.). **HIV Medicine 2007**. 15.ed. Paris: Flying Publisher, 2007. p. 126 – 159, 2007.

JONES, L.E.; PERELSON, A.S. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. **J.Acquir Immune Defic Syndr**. v.45(5), p.22-28, 2007.

MANZARDO, C. et al. Optimal timing and Best Antiretroviral Treatment-naive HIV-Infected Individuals with Advanced Disease. **JAIDS**, v.46, p. S0-S18, 2007.

MASSANELLA, M; MARTINEZ-PICADO J.; BLANCO J. Attacking the HIV reservoir from the Immune and Viral Perspective. **Curr HIV/AIDS Rep**. 2013; 10:33-41.

- MASHINYA F. et al. Assessment of cardiovascular risk factor in people with HIV infection treated with ART in South Africa: a cross sectional study. **Aids Reserch and Teraphy**, v.12-42-52, 2015.
- MONTESSORI V. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. **JAMC**, v. 170: p. 229-238, 2004.
- NGALA R.A.; FIANKO K. Dyslipidemia and dysglycaemia in HIV-infected patients on highly active anti-retroviral therapy in Kumasi Metropolis. **African Health Sciences**, v.13(4), p. 1107-1116, 2013.
- PALELLA F. J. JR et.al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N Engl J Med**, v.338, p.853-860, 1998.
- PEREIRA V. X. et al. The lipodystrophy Syndrome as a Risk Marker for Cardiovascular Disease in Patients with HIV/AIDS Treated with HAART. **International Archives of Medicine**, v, 8, p. 78, 2015.
- RUBBERT, A.; BEHRENS, G.; OSTROWSKI, M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J. K.; KAMPS, B. S. (Ed.). **HIV Medicine 2007**. 15.ed. Paris: Flying Publisher, 2007. p. 59-86.
- SHEN L.; SILICIANO, R.F. Viral reservoirs, residual viremia, and the potencial of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection. **J. Allergy Clin Immunol**. 2008; 122(1): 22-28.
- SIEGEL, K.; LEKAS, H. M. Aids as a chronic illness: pshichosocial implications. **AIDS**, v. p. 69-76, 2002.
- TEISMAN, G. J.; ANGELINO, A. F.; HUTTON, H. E. Psychiatric Issues in Management of Patients with HIV Infection. **JAMA**, v. 286, p. 2857-2864, 2001.
- VALENTE, A. M. M. et al. Alterações da Síndrome Metabólica do HIV. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 49, n.6, p. 871-881, 2005.
- VERMAAK J. R. et al. Sensory neuropathy and metabolic risk factors in human immune deficiency virus infected South Africans receiving protease inhibitors. **Aids Research Therapy**, v.12, p.30, 2015.

CAPÍTULO II

Artigo 1: SUPPRESSING HIV - 1 VIRAL LOAD AFTER MULTIPLE CHANGES ON HIGH ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY : CASE REPORT

SUPPRESSING HIV - 1 VIRAL LOAD AFTER MULTIPLE CHANGES ON HIGH ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY : CASE REPORT

Ione Takaki¹, José Scoparo¹, Márcia A. Wingeter² , Cesar Helbel² , Ricardo A. Spironello³,
Roberto K. N. Cuman^{3*}

¹Department of Clinical Analysis, ²Department of Medicine, Department of Phamacology and
Therapeutics, State University of Maringá, Paraná, Brazil.

Avenida Colombo, 5790 – Bloco J-68

Email: rkncuman1@gmail.com

ABSTRACT

Background: High active antiretroviral therapy (HAART) can reduce plasma viremia to levels below the limit of detection, leading to adequate immune recovery and clinical stability in most HIV-1-infected patients. However, the virus persists in reservoirs, and free virions can found in the plasma.

Case: We report here the case of an HIV-infected patient diagnosed in 1999, who exhibited good adherence to medication and HAART efficacy after multiple protocol changes. In this study, we describe the clinical features, chronological changes in HIV viral load and CD4+ T-cell count, and treatment outcomes of multiple combinations of antiretrovirals (ARV). The patient presented cycles of viral load during treatment ranging from undetectable, low, and intermediate HIV-1 RNA levels, to levels above the limits of quantification. A therapeutic

regimen intensified with raltegravir (RAL) promoted the constant depletion of HIV viral load and an increase in CD4+ T-cells.

Conclusion: The study demonstrated that the intensification of HAART efficacy using RAL could reduce the HIV viral load.

Keywords: HAART, HIV, viral load, antiretroviral therapy, raltegravir

INTRODUCTION

High active antiretroviral therapy (HAART) has been reported to be efficacious in hastening immunological recovery and symptomatic improvement after antiretroviral therapy (ART). Indeed, an overall good immunological response is observed, with higher CD4+ T-cell counts, temporally and quantitatively. Although ART efficacy controls viremia, many factors and events may necessitate a change in therapy, such as drug toxicity, viral resistance and mutation, treatment adherence, cost, and medical support [1,2].

In spite of significant HIV-related morbidity and mortality, HAART effectively suppresses, but does not eradicate, HIV-1 infection [1]. Low but persistent HIV-1 RNA levels can still be detected in plasma and cellular reservoirs [3,4] even after several years of suppressive HAART, and cessation of treatment invariably results in the resumption of viral replication.

In addition to the persistence of long-lived, latently infected cells, low-level viral replication has been proposed as a mechanism that maintains HIV-1 during HAART. If complete viral replication cycles persist, despite suppressive ART, this would lead to a recurrence of cellular infection and a constant replenishment of the viral reservoir [5,6].

CASE REPORT

In this case report, we describe the clinical features, chronological changes in HIV viral load and CD4+ T-cell count, and treatment outcomes associated with multiple combinations of ARV in a 46-year-old man. Data collected since 1999, the date of diagnosis, were obtained from medical records in the Public Specialities Clinic. The patient received the diagnosis of HIV infection on April 1999 with subsequent medical follow-ups at an average frequency of three times per year for sixteen years. The initial physical examination was normal without any sign of chronic disease, opportunistic infection, or AIDS-defining complications.

The patient began HAART in June 1999 at which time his plasma HIV-1 RNA level was 200,000 copies/mL. The initial ART regimen prescribed included didanosine (DDI) + stavudine (d4T), and a good therapeutic response was observed, including full suppression of HIV plasma viremia and a CD4+ T-cell count >500 cells/ μ L.

During 16 years of treatment from 1999 to 2015, virological and immunological responses to various combinations of ARV were monitored, and multiple changes were made to the HAART regimen due to increases in HIV viral load, resistance to ARV, and the presence of adverse drug reactions (ADR) (Table 1).

Table 1: Immunological and virological responses to HAART

Regimen (duration of treatment)	CD4+ (cells/ μ l)	HIV viral load	
		Copies/ml ($\times 10^3$)	log ₁₀
d4T + DDI (37 months)	704 \pm 76 (2)	0.70 \pm 0.43 (2)	2.8
AZT + DDI (20 months)	469 \pm 38 (5)	13.03 \pm 16.89 (5)	3.814
AZT + 3TC + ATV (27 months)	578 \pm 129 (2)	36.92 \pm 81.66 (2)	3.132
3TC + LPV/r + TDF (5 months)	369 (1)	183.00 (1)	5.26
3TC + EFZ + LPV/r + TDF + T20 (18 months)	251 \pm 37 (3)	112.21 \pm 91.33 (3)	4.755
AZT + 3TC + LPV/r + TDF (3 months)	215 (1)	415.64 (1)	5.619
AZT + 3TC + TDF + RTV + FPV (4 months)	119 (1)	>500.00 (1)	5.700
AZT + 3TC + TDF (3 months)	222 (1)	308.14 (1)	5.489
AZT + 3TC + LPV/r + TDF + SQV (7 months)	129 (1)	258.81 \pm 87.87 (2)	5.398
AZT + 3TC + DRV + RTV + RAL (Period 1: 48 months)	281 \pm 39 (11)	145.65 \pm 242.81 (12)	4.677
AZT + 3TC + DRV + RTV + RAL (Period 2: 12 months)	457 \pm 73 (2)	<0.50 (2)	1.7

Data are presented as mean \pm SD (n). D4T = stavudine, DDI = didanosine, AZT = zidovudine, 3TC = lamivudine, ATV = atazanavir, LPV/r = lopinavir/ritonavir, TDF = tenofovir, T-20 = enfurvitide, RTV = ritonavir, FPV = fosamprenavir, SQV = saquinavir, DRV = darunavir, RAL = raltegravir

In February 2006, when the patient's plasmatic HIV RNA level was 183,000 copies/mL, the genotypic HIV-resistance test showed resistance-conferring mutations to nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs, but not to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or protease inhibitor (PI) drugs. Another genotypic HIV-resistance test performed in December 2008 showed no drug resistance mutations to ARV.

During treatment, the patient presented typical signs of ADR: lipodystrophy syndrome, nausea and vomiting, headache, dizziness, tremors, lower limb arthralgia, myalgia, rashes on the limbs, painful nodular erythema, arthritis, and nodules with suppuration of varying degrees of intensity and duration.

Despite these signs of ADR, five years of an HAART drug regimen intensified with raltegravir (RAL) promoted a persistent depletion of the HIV viral load and increase in the CD4+ T-cell count.

DISCUSSION

A major advance in HIV disease treatment occurred with the introduction of HAART, which is sufficiently potent to cause complete and prolonged cessation of viral replication to allow reconstitution of the immune system [5,6]. Despite this progress, only 40% to 50% of patients in clinical practice are able to achieve maximal and durable suppression of the HIV plasma viral load, and this outcome is a strong predictor of disease control [6].

In contrast to most chronic conditions, successful treatment of HIV infection requires nearly perfect adherence to the treatment regimen to reduce viral load and prevent the emergence of drug-resistant variants, which reduce future treatment options and can be fatal [7-9].

Many studies have suggested that even HAART is not effective for completely eliminating HIV-infected cells, and this could result in viral spreading via privileged anatomic compartments, including various cell populations or tissues [4]. Thus, undetectable viral loads and CD4+ T-cell count values >400 cells/ μ L, as observed in our patient, indicate the high efficacy of ART. Viral load fluctuation can lead to an increase of HIV viral load, which can occur as “blips,” defined as measurable plasma viral loads (50–1000 copies/ml) that are immediately preceded and followed by viral loads below the detection limit [4,5], which was observed in our patient. The identification and characterization of HIV-1 cellular reservoir(s) in effectively treated patients (HIV-1 RNA below the limits of quantification) is a high priority, and we suggest that this would be an important first step towards the development of a strategy for virus eradication.

RAL belongs to the class of HIV integrase inhibitors, which target a crucial process in the life cycle of HIV. HIV-1 integrase catalyzes the insertion of the viral DNA into the genome of the host cell [9], both in circulating cells and cell reservoirs. Therefore, intensification of the drug regimen with RAL or other drugs could increase the activity of ART and enhance the inhibition of residual viral replication [10].

CONCLUSION

Administration of the ART regimen AZT + 3TC + DRV + RTV + RAL for 5 years suppressed HIV viral load to undetectable levels, suggesting that therapy intensification with RAL promotes persistent reduction of viremia.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests associated with this work.

CONTRIBUTION OF AUTHORS:

We declare that this work was done by the authors named in this article and all liabilities pertaining to claims relating to the content of this article will be borne by the authors.

REFERENCES

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD and HIV outpatient study investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infections. *N Engl J Med.* 1998; 338(13): 853-860.
2. Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D and Pomerantz RJ: The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science.* 2009; 323:1304-1307.
3. Khan, MA. Blips and its clinical relevance in HIV patients on treatment. *Int J Collaborative Res Intern Med Publ Health.* 2012; 4(6): 934-955.
4. Shen L and Siliciano, RF. Viral reservoirs, residual viremia, and the potencial of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection. *J. Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(1): 22-28.
5. Jones LE and Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45(5): 483-493.
6. Lewin SR and Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials. *AIDS.* 2011; 25: 885-897.
7. Lucas GM, Chaisson RE and Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failures an adverse drug reactions. *Ann Intern Med.* 1999; 131(2): 81-87.
8. Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care and STDs.* 2003; 17(4): 169-177.
9. Vallejo A, Gutierrez C, Hernandez-Novoa B, Diaz L, Madrid N, Abad-Fernandez M, Dronda F, Perez-Elias MJ, Zamora J, Munoz E, Munoz-Fernandez MA and Moreno S.

The effect of intensification with raltegravir on the HIV-1 reservoir of latently infected memory CD4 T cells in suppressed patients. *AIDS*. 2012; 26(15): 1885-1894.

10. Massanella M, Martinez-Picado J and Blanco J. Attacking the HIV reservoir from the Immune and Viral Perspective. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013; 10:33-41.

**Artigo 2: ADVERSE DRUG REACTION IN HIV- INFECTED PEOPLE TREATED
WITH HAART IN MARINGA, SOUTHERN BRAZIL**

ADVERSE DRUG REACTION IN HIV- INFECTED PEOPLE TREATED WITH HAART IN MARINGA, SOUTHERN BRAZIL

Ione Takaki¹, Luciana Quirelli², Roberto K. N. Cuman^{2*}

Abstract

Background: Prolonged treatment of HIV-1 disease with highly antiretroviral therapy (HAART) can be difficult to sustain because of adverse drug reactions (ADR). Knowledge of ADR of antiretroviral agents is a critical component of HIV/AIDS care and treatment.

Method: A retrospective and prospective analysis of the laboratory and clinical-epidemiological characteristics on chart review was conducted among HIV-infected patients treated with HAART between January 2010 and December 2013, from a public health Center for care and treatment in Maringa, Southern Brazil.

Results: The mean age of ART participants was 44.3 ± 10.8 years and males and females have no age difference. The percentage of married participants were 84 (38.2%), of which 39 (46.4%) are females and 45 (53.6%) are males. Immunological and virological profile of participants was evaluated, where the mean of the first and the last CD4+ T count were 550 ± 309 cells/ μ L and 642 ± 372 cells/ μ L, respectively. Similarly, the mean viral load was $14,476 \pm 58,067$ copies/mL and $20,828 \pm 106,028$ copies/mL. The average time of ARV use is 5.6 ± 4.2 years for all participants in this study. 28 (12.8%) participants reported having failed on adherence to medication for a period during the four years of the study. 102 patients used the therapeutic scheme based in 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and 1 protease inhibitor (PI), wherein the ARV combination has been used lamivudine (3TC) – zidovudine (AZT) – lopinavir/ritonavir (LPV/r) (31.4%), followed by the ARV combination, 3TC-AZT- atazanavir/ritonavir (ATV/r) (28.4%). The therapeutic scheme 2 NRTI and 1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) was used for 79 patients, with the ARV combination was 3TC-AZT- efavirenz (EFZ) (65.8%). Gastrointestinal disorders (25.9%), neuropsychiatric symptoms (18.2%) and hypertension (25.4%) are the changes more often presented by patients during the study period. ADRs that presented a greater number of participants were: anemia (48.8%), hypertriglyceridemia (47.3%), hypercholesterolemia (36.1%) and hyperglycemia (22.6%). 38 (17.3%) participants had opportunistic disease and lipodystrophia was observed in 11 (5.0%).

Conclusion: The study demonstrated ADRs in HIV-infected patients treat in a public health Center for care and treatment in Maringa. Southern Brazil.

Keywords: HIV, AIDS, HAART, adverse drug reaction.

Background

The introduction of highly antiretroviral therapy (HAART) has led to a significant reduction in AIDS-related morbidity and mortality [1]. However, there is a greater increase in the number of adverse drug reactions (ADR) along with the advantages. ADR play a major role in determining adherence to HAART and adherence is perhaps the most significant determinant of a regimen success. ADR is also becoming increasingly important in our effort to diminish toxicities that can, along with HIV itself and the increasing age of patients living with HIV, contribute to an increase in prevalence of the chronic diseases of aging in the HIV-positive population [2].

Several strategies have been implemented to improve treatment duration. While the development of new antiretroviral agents continues, efforts to maximize the effectiveness of currently available treatment include attempts to better understand and manage ADR. Each antiretroviral medication is associated with its own specific ADR or may cause problems only in a particular circumstance. Similarly, class-specific ADR may occur. The risk of specific side effects varies from drug to drug, from a drug class to drug class, and from patient to patient [3].

In the context, addressing ADR is a critical component of HIV/AIDS care and treatment. There is a need to evaluate the prevalence, pathogenesis and prognosis of ADR to inform clinical management. A better understanding of ADR of antiretroviral agents is of interest for HIV specialists as they try to optimize therapy, and also for other physicians who care for HIV-positive patients.

Methods

Study design and study population. A retrospective and prospective analysis of the laboratory and clinical-epidemiological characteristics on chart review was conducted among (n=220) of HIV-infected patients treated with HAART between January 2010 and December 2013, from a public health Center for care and treatment in Maringá, Southern Brazil.

Inclusion criteria were HIV-infected patients using antiretroviral therapy (ART). Exclusion criteria were aged < 18 years and pregnant women.

Ethics approval and consent to participate. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this research and any accompanying images. We obtained ethics approval for our study from the ethics committee of the State University of Maringá, Brazil (CAAE n° 00042.0.93.000-11, Parecer n° 097/2011) All procedures used in the study were in accordance with the current international guidelines, with the standards on human experimentation of the Ethics Committee of the State University of Maringá, Brazil, and with the Helsinki Declaration of 1975, revised in 1983.

Data Collection. Laboratory and clinical-epidemiological characteristics include sex, aged, time of use of antiretrovirals (ARV), type and class of ARV, clinical data, plasma viral load, CD4+ T cell count, and standard laboratory determinations of red blood cell, platelets, cholesterolemia, triglyceridemia, glycemia, aspartate and alanine aminotransferases and creatine levels. Clinical data include blood pressure, ADR, failure adherence and opportunistic diseases.

Definition of variables. Laboratory data were considered changed when present in at least two determinations.

Statistical Analysis: Excel Program and GraphPad Prism version 5.01 was used to analyze the data.

Results

Characteristics of participants

Two hundred and twenty HIV-infected people on antiretroviral therapy (ART) participated in this study. Of which 110 (50%) were females and 110 (50%) were males. The mean age of ART participants was 44.3 ± 10.8 years and males and females have no age difference. The percentage of married participants were 84 (38.2%), of which 39 (46.4%) are females and 45 (53.6%) are males. 59 (26.8%) of the participants did not show the marital status in the chart.

HIV information

Immunological and virological profile of participants was evaluated, where the mean of the first and the last CD4+ T count were 550 ± 309 cells/ μ L and 642 ± 372 cells/ μ L, respectively. Similarly, the viral load mean was $14,476 \pm 58,067$ copies/mL and $20,828 \pm 106,028$ copies/mL (table 1).

The average time of ARV use was 5.6 ± 4.2 years for all participants in this study and for females was 6 ± 4.2 years and for males, 5.4 ± 4.3 years (table 1). 28 (12.8%) participants reported having failed on adherence to medication for a period during the four years of the study (Table 1).

Therapeutic Scheme

102 (46.4%) patients used the therapeutic scheme based in 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and 1 protease inhibitor (PI), wherein the ARV combination has been used lamivudine (3TC) – zidovudine (AZT) – lopinavir/ritonavir (LPV/r) (31.4%), followed by the ARV combination, 3TC-AZT- atazanavir/ritonavir (ATV/r) (28.4%). The therapeutic scheme 2 NRTI and 1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) was used for 79 (35.9%) patients, with the ARV combination was 3TC-AZT- efavirenz (EFZ) (65.8%) (Table 2).

Prevalence of ADR in ART treated HIV-infected participants by gender.

Gastrointestinal disorders (25.9%), neuropsychiatric symptoms (18.2%) and hypertension (25.4%) are the changes more often presented by patients during the study period. The percentage of patients with hypertension was 56 (25.4%) with more males than females (64.3 vs 35.7%) (Table 1).

The 220 participants included in this study, patients who had at least an annual examination and who had at least two laboratory tests outside the reference value, has been considered as a patient with ADR (Table 3). ADR that presented a greater number of participants were: anemia (48.8%), hypertriglyceridemia (47.3%), hypercholesterolemia (36.1%) and hyperglycemia (22.6%). 38 (17.3%) participants had opportunistic disease and lipodystrophia was observed in 11 (5.0%) patients.

Table 1 HIV information and ADR in ART treated HIV-infected participants by gender

	All participants N= 220	Females N= 110	Males N= 110
HIV information			
CD4 count (cells/uL) (1st)	550 ± 309	578 ± 322	521 ± 293
CD4 count (cells/uL) (2nd)	642 ± 372	658 ± 393	626 ± 350
Viral load (copies/mL) (1st)	14,476 ± 58,067	11,995 ± 61,342	17,002 ± 54,703
Viral load (copies/mL) (2nd)	20,828 ± 106,028	23,585 ± 117,037	18,020 ± 93,968
ART time (years)	5.6 ± 4.2	6 ± 4.2	5.4 ± 4.3
Failure adherence	28 (12.8)	15 (53.6)	13 (46.4)
ADR			
	N (%)	N (%)	N (%)
Gastrointestinal disorders	57 (25.9)	35 (61.4)	22 (38.6)
Sleep disorders	19 (8.6)	14 (73.6)	5 (26.6)
Neuropsychiatric symptoms	40 (18.2)	26 (23.6)	14 (12.7)
Paresthesia	17 (7.7)	10 (58.8)	7 (41.2)
Headache	19 (8.6)	14 (76.8)	5 (26.3)
Asthenia	29 (13.2)	18 (62.1)	11 (37.9)
Lipodystrophy	11 (5.0)	7 (63.6)	4 (36.4)
Hypertension	56 (25.4)	20 (35.7)	36 (64.3)
Others	9 (4.1)	6 (66.6)	2 (33.3)
Opportunistic diseases	38 (17.3)	17 (44.7)	21 (55.3)

Hypertension - systolic blood pressures >140 and/or diastolic pressure >90

HIV (human immunodeficiency virus). ART (antiretroviral therapy), ADR (adverse drug reactions)

Table 2. Therapeutic Scheme

	2 NRTI - 1 PI (N= 102)		2 NRTI - 1 NNRTI (N= 79)
	N (%)		N (%)
3TC - AZT - LPV/r	32 (31.4)	3TC - AZT – EFZ	52 (65.8)
3TC - AZT - ATV/r	29 (28.4)	3TC - EFZ – TDF	9 (11.4)
3TC - TDF - ATV/r	13 (12.7)	3TC - AZT – NVP	7 (8.9)
3TC - TDF - LPV/r	13 (12.7)	Others combinations	11 (13.9)
Others combinations	15 (14.7)		

NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitors), NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), PI (proteases), 3TC (lamivudine), AZT (zidovudine), LPV/r (lopinavir/ritonavir), ATV/r (atazanavir/ritonavir), TDF (tenofovir), EFZ (efavirenz), NVP (nevirapine).

Table 3. Prevalence of ADR with class of ARV

	ADR		Treatment			
	NO N (%)	YES N (%)	2 NTRI/1NNRTI N (%)	2 NRTI/1 PI N (%)	Others combinations N (%)	No ARV N (%)
Anemia	87 (51.7)	83 (48.8)	32 (38.5)	43 (51.8)	8 (9.6)	-
Thrombocytopenia	158 (94.6)	9 (5.4)	1 (11.1)	6 (66.6)	2 (22.2)	-
Hypercholesterolemia	108 (63.9)	61 (36,1)	22 (36.1)	21 (34.4)	17 (27.9)	1 (1.6)
Hypertriglyceridemia	89 (52.7)	80 (47.3)	25 (31.2)	35 (43.7)	18 (22.5)	2 (2.5)
Hyperglycemia	130 (77.4)	38 (22.6)	11 (28.9)	18 (47.3)	7 (18.4)	2 (5.3)
Aspartate aminotransferase	154 (92.2)	13 (7,8)	5 (38.4)	6 (46.1)		2 (15.4)
Alanine aminotransferase	152 (91.6)	14 (8.4)	9 (64.3)	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
Creatinine	142 (94.1)	9 (5.9)	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)	

NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitors), NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), PI (proteases inhibitors), ARV (antiretroviral)

Discussion

HAART is the gold standard for HIV/AIDS treatment, based on its demonstrate benefits on disease progression, immune reconstitution and mortality. However, it has been reported that these advantages have been accompanied with marked increase in the number of ADRs,

Gastrointestinal effects, neuropsychiatric symptoms, happened in most patients in the study. Common but mild effects occurring early in most ART, may be transient or may persist throughout therapy [3].

Some of antiretroviral drugs (especially AZT) are myelosuppressive, especially with respect to the red cells, and therefore lead to anemia. Anemia is a common manifestation of HIV infection both before and after initiation of HAART [4]. Eighty-three (48.8%) of patients

evaluated in this parameter presented a low number of erythrocytes. Studies have consistently shown that the prevalence of anemia is higher in the HIV-infected population, particularly among those with AIDS [5, 6]. Although HAART has been shown to reduce anemia by inhibiting the progress of disease [7] AZT, antiretroviral used in many therapeutic regimens in our patients, has been associated with hematological toxicity [8, 9].

A large numbers of patients showed altered glycemc and lipid profiles in all classes of ARV, although our study population was young. Use of HIV PIs has been associated with hyperlipidemia that is more common and more severe what was observed before the advent of HAART [10, 11]. NRTIs, especially d4T has been associated with lipodystrophy [12].

Prolonged use of HAART, including PIs, is necessary to control HIV infection [13]. Hyperlipidemia, lipodystrophy and hyperglycemia are increasingly described adverse side-effects of PIs [14, 15].

11 (5%) participants showed lipodystrophy. The metabolic disorders called lipodystrophy, which is characterized by changes in body fat distribution (increased waist circumference and breast, fat accumulation in the neck, jaws specially cheeks, buttocks) and/or metabolic abnormalities (insulin resistance and dyslipidemia are associated HAART. These disorders are factors of cardiovascular risk in people with HIV infection treated with ART [16, 17, 18].

Many patients have changes in blood pressure. Hypertension is common among HIV-infected persons and is associated with established risk factors, but not with HAART use. Given the high prevalence of hypertension and its association with duration of HIV infection, other factors as virally-mediated endothelial changes or immune activations may play a role [19].

The study found that HIV-infected females were at significant higher risk of experiencing an ADR than males. This is in line with research done in Ethiopia and Ghana [20, 21]. In contrast to these finding, a study in HIV infected patients at a Centre of Tertiary care Hospital in India has found high prevalence in males, when compared to females [22]. The reason for these sex differences in ADRs might be due to differences between men and women in body mass index an fat composition, hormonal effects on drug metabolism, or genetic constitutional differences on the levels of various enzymes.

Conclusions

Adverse ART-outcomes has considerable implications for risk of metabolic diseases, quality of life and adherence. HAART, early HIV detection, ARV initiation and life-spans of infected individuals increase, the length of ARV exposure and burden of related metabolic complications are also expected to rise.

The data of study demonstrate ADRs in HIV-infected patients treat in a public health Center for care and treatment. Comprehensive interventions are urgently needed to reduce the ADRs, and inform clinical management.

Abbreviation

HAART: highly antiretroviral therapy; ADR: adverse drug reactions; ARV antiretroviral; ART: antiretroviral therapy; NRT: nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI: protease inhibitor; 3TC: lamivudine; AZT: zidovudine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; EFZ: efavirenz.

Author's contributions: IT conceived the research, drafted and wrote the manuscript, and was also responsible for informed consent of the patient, documented the data and was responsible for reviewing the manuscript. LQ documented the data, RKNC conceived the research, drafted, wrote and was responsible for reviewing the manuscript.

Author details: ¹Department of Clinical Analysis, ²Department of Pharmacology and Therapeutics, State University of Maringá, Paraná, Brazil.

Acknowledgements This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Competing interests The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
2. Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antiviral Research*. 2010; 85:201-09.
3. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *JAMC*. 2004; 170:229-38.
4. Assefa M, Abegaz WE, Shewamare A, Medhin G, Belay M. Prevalence and correlates of anemia among HIV infected patients on highly active anti-retroviral therapy at Zewditu Memorial Hospital, Ethiopia. *BMC Hematology*. 2015; 15:6.
5. Miles SA. Hematopoietic growth factors as adjuncts to antiretroviral therapy. *Aids Research and Human Retroviruses*. 2009; 8(6): 1073-80.
6. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected person: Results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV Disease Surveillance Project. *Blood*. 1998; 91: 301-08.
7. Moore RD, Forney D. Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002; 29 (1): 54-7.
8. Groopman JE. Zidovudine Intolerance. *Clin Infect Dis*. 1990; 12(supl 5): 500-06.

9. Cunkendall SM, Richardson JT, Emons MF, Fisher AE, Everhard F. Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 2007; 8: 483-90.
10. Ngala RA, Fianko K. Dyslipidemia and dysglycaemia in HIV-infected patients on highly active anti-retroviral therapy in Kumasi Metropolis. *African Health Sciences*. 2013; 13(4): 1107-16.
11. Ali I, Keisam RD, Keisam A, Prasad L, Salam R, Thangjam PS. Metabolic abnormalities and body composition in Human Immunodeficiency Virus-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals*. 2014; 3(2):94-8.
12. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O et al. A syndrome of peripheral fat wastin (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. 1999; 13:1659-67.
13. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ*. 1997; 315: 1194-9.
14. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998; 12:F51-F58.
15. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann, GR, Chisholm DJ et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The lancet*. 1999; 353: 2093-99.
16. Mashinya F, Albert M, Van-geertruyden JP, Colebunder R. Assessment of cardiovascular risk factor in people with HIV infection treated with ART in South Africa: a cross sectional study. *Aids Reserch and Teraphy*. 2015; 12-42.
17. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implication for clinical management in resource-limited settings. *Journal of the International AIDS Society*. 2015; 18:19033.
18. Pereira VX, Abreu LC, Valenti VE, Raimundo RD, Silva MH et al. The lipodystrophy syndrome as a risk marker for cardiovascular disease in Patients with HIV/AIDS Treated with HAART. *International Archives of Medicine*. 2015; 8:78.
19. Medina-Torne S, Ganesan A, Barahona I, Crum-Ciaflone NF. Hypertension is common among HIV-infected persons, but not associated with HAART. *JIAPAC*. 2012; 11:20-25.
20. Tatiparthi R, Mamo Y. Prevalence of ADRs and associated factors of antiretroviral treatment on HIV positive adults at Jush. *Indian Journal of Pharmacy Practice* .2014, 7 (4):8-15.
21. Lartey M, Asante-Quashie A, Esses A, Kenu E, Ganu V, Neequaye A. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy during the early art period at terciary hospital in Ghana. *Pan African Medical Journal*. 2014, 18;25.
22. Reddy AVK, Lihite RJ, Lahkar M, Choudhury U, Baruah SK. A study on adverse drug reactions in HIV infected patients at a ART Centre of Tertiary Care hospital inGuwajati, India. *Asian J Pharm Clin Res*. 2013 6 (2): 102-104.

CAPÍTULO III

CONCLUSÕES

A TARV tem melhorado a expectativa de vida dos pacientes com HIV/AIDS, mas o uso em longo prazo dos potentes ARV levou a um novo problema e complicações. As terapias atuais necessitam de tratamento ao longo da vida que podem ser associados com uma toxicidade significativa. A terapia está se tornando cada vez mais eficaz, mas também mais complexa.

O estudo realizado demonstrou uma ampla variedade de RAMs que podem provocar distúrbios que afetam vários sistemas e órgãos. Embora os esquemas terapêuticos sejam potentes do ponto de vista antiviral, muitas vezes falham devido a não adesão do paciente ao medicamento. Para otimizar a adesão e, portanto a eficácia, os médicos devem concentrar na prevenção de efeitos adversos, quando possível, e distinguir aqueles que são auto-limitantes daqueles que são potencialmente graves. Há necessidade de opções para um tratamento simples, que proporcionam potência sustentada e toxicidade limitada.

Intervenções abrangentes são urgentemente necessárias para reduzir a carga viral do HIV e orientar o manejo clínica em contextos de recursos limitados. O conhecimento prático dessas RAMs tem como objetivo último e melhoria da tolerabilidade e eficácia do tratamento do HIV, promovendo o reconhecimento precoce e da reversão dos efeitos adversos potencialmente graves e reduzindo o potencial de interações medicamentosas adversas.

A evidência de carga viral residual, persistente por longo tempo, requer o reconhecimento pelos serviços, exigindo orientação correta para a utilização da TARV.

PERSPECTIVAS FUTURAS

No caos das células TCD4+, carga viral, rotina laboratorial, resistência, assim como níveis de drogas no sangue, o objetivo final da terapia antirretroviral que se deve sempre ter em mente: prolongar a vida do paciente, enquanto mantém a melhor qualidade possível de saúde e de vida.

Isto significa que é igualmente importante não só prevenir infecções oportunistas e doenças neoplásicas, mas também minimizar as RAMs. Idealmente, TARV deveria ter uma mínima influência na vida diária de um paciente. Uma elevada contagem de células CD4+ e uma baixa carga viral são objetivos terapêuticos úteis, mas as condições do paciente são tão significativos como os resultados laboratoriais. Um tratamento que visa unicamente a melhora laboratorial com pouca ênfase no bem estar mental e físico não pode ser bem sucedido. O paciente deve ser tratado e não a carga viral do HIV.

Ao mesmo tempo em que pesquisas a novos ARV, com diferentes alvos, com objetivo de final de cura, os serviços de atendimento aos pacientes devem estar preparados para atender pacientes cada vez mais idosos, com doenças crônicas provenientes de RAM ou não, bem como atuar na orientação de doenças preveníveis.

Apesar de todos os avanços, a necessidade de novas drogas é crescente, não apenas para doentes com vírus multi-resistentes na expectativa de novas opções de tratamento, mas para todos os pacientes com HIV. A erradicação, no momento, não é possível e, problemas relacionados ao atendimento e toxicidade a longo prazo, bem como a viremia transitória proveniente de reservatórios virais, devem ser antecipados, tendo em vista o longo tempo de terapia. Como resultado, existe uma necessidade de novos fármacos que são menos tóxicos e de fácil posologia. Para atingir a meta de erradicação, as novas drogas necessitam serem mais potentes do que as disponíveis.