

**OS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM
PACIENTES COM HIV/AIDS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**THE ADVERSE EFFECTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON PATIENTS
WITH HIV / AIDS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

Eliseu dos Santos Aquino
Irineu Ferreira da Silva Neto
Rafael de Carvalho Mendes

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença que afeta as células de defesa, fazendo com que o hospedeiro fique debilitado e suscetível a doenças oportunistas. O tratamento é realizado pela terapia antirretroviral (TARV), que é essencial para o tratamento da AIDS, porém está associada a vários efeitos adversos. O objetivo desse estudo é analisar os efeitos adversos causados por essa terapia, tendo como metodologia uma revisão integrativa, cujos artigos foram selecionados dos bancos de dados online “PubMed” e “SciELO”. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “HIV”, “Terapia antirretroviral”, “Efeitos adversos”, “Antiretroviral Therapy”, “adverse effects”. Os critérios de inclusão foram: artigos estarem nos idiomas inglês, português ou espanhol e na íntegra online, além de serem atuais, de janeiro de 2015 a junho de 2020. Enquanto os critérios de exclusão foram: artigos pagos, duplicados ou de revisão. Os resultados demonstraram que muitos são os efeitos adversos devido ao tratamento, como problema gastrointestinal, anemia, distúrbios metabólicos e neurológicos, dentre outras. A zidovudina foi o antirretroviral mais associado a essas reações. Sendo assim é importante que os profissionais de saúde acompanhem, de forma multidisciplinar, os pacientes para que essas reações sejam minimizadas e o mesmo tenha uma boa adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: HIV; AIDS; Terapia Antirretroviral/TARV; Antirretrovirais; Efeitos Adversos.

ABSTRACT

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is a disease that affects the defense cells, causing the host to become weak and susceptible to opportunistic diseases. Treatment is

carried out by antiretroviral therapy (ART), which is essential for the treatment of AIDS, but is associated with several adverse effects. The aim of this study is to analyze the adverse effects caused by this therapy, using an integrative review methodology, evaluating the articles selected from the online databases "PubMed" and "SciELO". The descriptors used for a research were: "HIV", "Antiretroviral therapy", "Adverse effects", "Antiretroviral therapy", "adverse effects". The inclusion criteria were: articles must be in English, Portuguese or Spanish and in full online, in addition to being current, from January 2015 to June 2020. While the exclusion criteria were: paid, duplicate or review articles. The results showed that there are many adverse effects due to treatment, such as gastrointestinal problems, anemia, metabolic and neurological disorders, among others. Zidovudine was the antiretroviral drug most associated with these reactions. Therefore, it is important that health professionals monitor patients in a multidisciplinary way so that these reactions are minimized and they have good adherence to treatment.

KEYWORDS: HIV; AIDS; Antiretroviral Therapy/TARV; Antiretrovirals; Adverse Effects.

1. INTRODUÇÃO

A AIDS é uma doença infectocontagiosa que tem como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esse vírus compromete as células do sistema imunológico, especialmente os linfócitos TCD4+, que são responsáveis pela defesa do organismo contra doenças. Isso acontece porque o HIV invade essas células alterando seu DNA para poder se replicar, lisando-as e infectando as demais células do hospedeiro (BRASIL, 2019a).

O Brasil teve um aumento de 21 % de novos casos de AIDS entre 2010 e 2018 (UNAIDS, 2019). Além disso, no Brasil foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 300.496 casos de infecção pelo HIV de 2007 até junho de 2019, sendo o maior número de casos na região Sudeste, correspondendo a 36.902 (45,6 %), 60.470 (20,1 %) na região Sul, 55.090 (18,3 %) na região Nordeste, 26.055 (8,7 %) na região Norte e 21.979 (7,3 %) na região Centro-Oeste (BRASIL, 2019b).

A AIDS é transmitida através de relações sexuais desprotegidas, transfusão de sangue contaminado com o vírus, compartilhamento de seringas para a utilização de

drogas injetáveis e instrumentos perfurocortantes não esterilizados. Além disso, ocorre também através da mãe infectada para o filho (NERY et al., 2019).

O tratamento é realizado através da TARV, onde é utilizado medicamentos que agem inibindo a replicação do vírus. A sua utilização permite a transformação da AIDS em uma doença transmissível de caráter crônico. No Brasil, o tratamento com essas drogas antirretrovirais foi legalmente instituído em 1996 (SANTOS et al., 2016).

Esse tratamento era uma monoterapia, porém ao longo dos anos foi sendo realizado estudos sobre a combinação de medicamentos. Em 1996 a TARV Tríplice também conhecida como Terapia Antirretroviral de Alta eficácia ou Terapia Antirretroviral Fortemente Ativa se tornou padrão ouro. A TARV Tríplice é a combinação de três drogas pertencentes geralmente a duas classes de antirretrovirais (CARVALHO et al., 2019).

Estão disponíveis para o tratamento do HIV mais de vinte e cinco medicamentos pertencentes a cinco classes terapêuticas. Essas classes são divididas de acordo com seus mecanismos de ação, sendo elas: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo (ITRN), Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo (ITRNN), Inibidores da Protease (IP), Inibidores da Integrase (INI) e Inibidores de fusão (IF) (SHI et al., 2016).

A TARV, em meados de 1990, era apenas indicada para pessoas que apresentavam sintomas relacionadas à AIDS ou que apresentavam os níveis de linfócitos TCD4+ abaixo de 200/mm³. Atualmente a terapia é utilizada para todas as pessoas infectadas, independente do grau de imunossupressão ou sintomatologia (GUIMARÃES et al., 2017).

O tratamento com a TARV, embora aumente a sobrevida das pessoas infectadas pelo HIV/AIDS, pode contribuir para o surgimento de várias reações adversas e complicações. O objetivo desse estudo de revisão é analisar os efeitos adversos que a TARV pode provocar nos pacientes.

2. METODOLOGIA

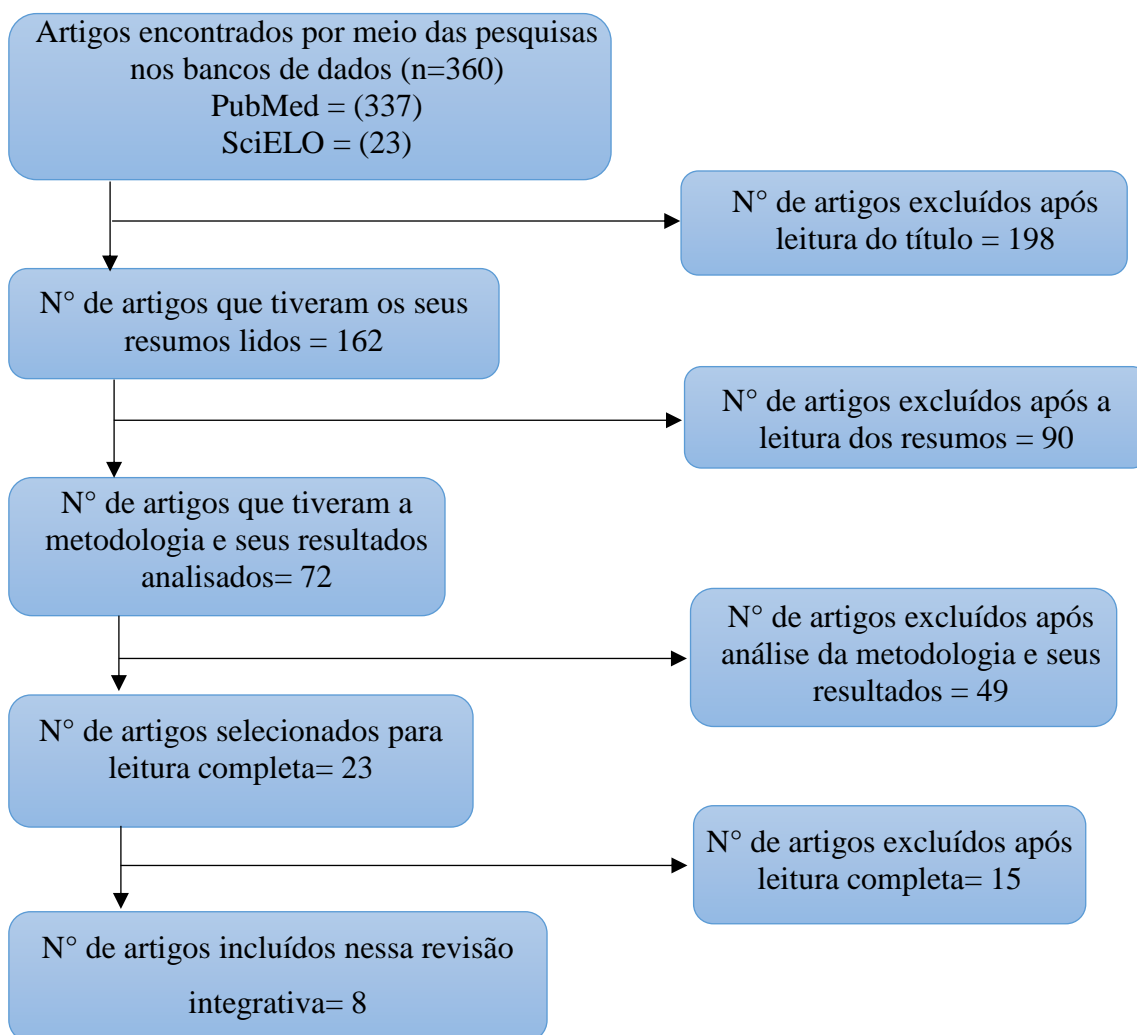
O tipo de estudo se enquadra como exploratório, descritivo, de natureza bibliográfica, do tipo revisão integrativa.

Os artigos selecionados para esse estudo foram pesquisados em textos acadêmicos disponibilizados em base eletrônicas do Nacional Library Online (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), onde foi utilizado para esse processo de busca os seguintes descritores e suas combinações: “HIV”, “Terapia antirretroviral”, “Efeitos adversos”, “Antiretroviral Therapy”, “adverse effects”. Esse estudo foi realizado entre fevereiro de 2020 e novembro do mesmo ano.

Os critérios de inclusão dos artigos foram ter sido publicados entre janeiro de 2015 e junho de 2020. Além disso, os artigos precisavam estar na íntegra online e nos idiomas português, inglês ou espanhol. Já os critérios de exclusão foram artigos que sejam trabalhos de revisão, pagos ou duplicados.

A primeira etapa da coleta dos dados se deu com a leitura dos títulos dos artigos e posteriormente seus respectivos resumos. Após essa primeira etapa, os artigos tiveram suas metodologias e seus resultados analisados. Aqueles que apresentaram relevâncias para o estudo, foram lidos completo. O processo de seleção pode ser visualizado no fluxograma da figura 1.

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Dados da pesquisa (2020).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos oito artigos selecionados, cinco se encontram na língua inglesa, dois em espanhol e um em português. Para um melhor entendimento, os artigos foram organizados de forma crescente de acordo com o ano de publicação, onde foi apresentado o título, ano, autoria, objetivo, TARV utilizada e principais resultados, como pode ser visualizado no quadro 1. Logo após foi realizado uma discussão da temática.

Quadro 1- Artigos selecionados para a revisão integrativa.

Autor/Ano	Objetivo	TARV	Resultados
SUBIELA; DAPENA, 2016.	Determinar a frequência e os tipos de reações adversas a medicamentos (RAMs) que condicionaram a mudança da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) de primeira linha na população do estudo, identificando os regimes de ARV mais associados a RAMs, estimando a duração mediana global do HAART de primeira linha na população e a identificação de possíveis fatores de risco relacionados à mudança de HAART de primeira linha devido a RAMs.	Dois ITRN mais um IRTNN e dois ITRN mais um IP. As combinações triplas mais prescritas foram Zidovudina (AZT) / Lamivudina (3TC) / Efavirenz (EFV), AZT / 3TC / IDV, AZT / 3TC / Lopinavir potenciado com ritonavir (LPVr) , Abacavir (ABC) / 3TC / EFV e AZT / 3TC / Nelfinavir (NFV)	As RAMs constituíram 47,5 % de todas as causas de alteração do regime HAART de primeira linha. A Zidovudina foi o antirretroviral mais associado ao aparecimento de RAMs, registrado em 41,4 % dos pacientes, seguido por Inibidores de Protease e Efavirenz com 25,3 % e 21,2 % dos pacientes, respectivamente. As RAMs associadas à mudança da HAART de primeira linha foram a anemia, reações de hipersensibilidade e intolerância gastrointestinal.
LIMSRENG et al., 2016.	Avaliar a frequência de distúrbios do metabolismo de glicose e lipídios em pacientes cambojanos infectados	IP: LPV/r	Quarenta (34,8 %) pacientes apresentavam hipercolesterolemia, 39 (33,9 %) LDL

	<p>pelo HIV em tratamento com lopinavir potenciado com ritonavir (LPV / r), e avaliar seu risco de 10 anos de desenvolver doença cardíaca coronária (CHD) de acordo com o Framingham, D: A: D e sistemas de pontuação Rama-Egat.</p>		<p>alto, 69 (60,0 %) HDL baixo e 33 (28,7 %) hipertrigliceridemia grave. Cinquenta e um (44,4 %) e 36 (31,3 %) pacientes não atingiram a meta de LDL de acordo com as recomendações da Infectious Disease Society of America e o Adult AIDS Clinical Trials Group (IDSA-AACTG) e da França, respectivamente.</p>
<p>BAKER et al., 2017.</p>	<p>Caracterizar a influência da TARV imediata versus tardia nas alterações dos fatores de risco de doenças cardiovasculares (DCV) e incidência de comorbidades relacionadas a DCV.</p>	<p>Grupo da TARV Imediata: TDF em 89 %, um ITRNN em 77 % (73 % EFV), um IP potenciado com ritonavir em 19 % (10 % atazanavir e 7 % darunavir), e um INI em 5 % (4 % raltegravir (RAL)).</p> <p>Grupo da TARV tardia: TDF em 89 %, um NNRTI em 64 % (51 % EFV), um IP em 22 % (11 % darunavir) e um INSTI em 14 % (8 % RAL).</p>	<p>Comparado com o grupo da TARV tardia, o grupo da TARV imediata tinha colesterol total mais alto, colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) mais alto, colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-C) mais elevado. Além disso a TARV imediata também resultou em níveis mais elevados de triglicerídeos e não HDL-C do que a TARV tardia.</p>
<p>ABAH et al., 2018.</p>	<p>Investigar a frequência de reações adversas a medicamentos (RAMs) clínicas e avaliar seu efeito na falha virológica em pacientes em TARV.</p>	<p>Dois ITRN (AZT / 3TC, d4T/ 3TC, ABC / 3TC, Didanosina (DDI) / 3TC ou TDF / 3TC) combinado com EFV ou Nevirapina (NVP).</p>	<p>No geral, 957 (7,9 %) pacientes tiveram pelo menos uma RAM durante um período de acompanhamento médio de 4 anos. As três RAMs mais prevalentes foram</p>

			lipodistrofia (2,6 %), anemia (1,9 %) e erupção cutânea (0,7 %).
CERVERO et al., 2018.	Analisar o impacto do status do HIV, fatores de risco tradicionais e terapia anti-retroviral na DMO em uma população infectada pelo HIV que vive em Madrid.	Tenofovir (TDF), IP potenciado com ritonavir (IP/r), ITRN-ITRNN, ITRN-IP/r, ITRN-INI e ITRN-ITRN.	Com base nos critérios da OMS, baixa DMO foi diagnosticada em 63 participantes (58,9 %), incluindo osteoporose em 11 participantes (10,3 %).
MORAES et al., 2019.	Caracterizar a coorte de doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH1) seguidos na Consulta de Imunodeficiências do Centro Hospitalar do Porto (CHP) sob terapêutica com DTG e determinar a prevalência de efeitos neuropsiquiátricos (ENP) e efeitos não neuropsiquiátricos (ENNP) associados ao Dolutegravir (DTG).	INI: Dolutegravir	Os efeitos adversos neuropsiquiátricos foram menores do que os efeitos adversos não-neuropsiquiátricos, a taxa foi 20,6 % (n = 13) e 25,4 % (n = 16), respectivamente.
TADESSE et al., 2019.	Comparar as anormalidades do perfil lipídico entre crianças com experiência de tratamento e crianças infectadas pelo HIV sem experiência; e, para avaliar os fatores associados com anormalidades do perfil lipídico entre crianças infectadas pelo HIV experientes e virgens de tratamento.	39,1 % : AZT- 3TC - NVP, 23,5 %: Estavudina (D4T)-3TC- NVP, 11,7 %: AZT-3TC-Efavirenz (EFV), 6,5 %: Tenofovir (TDF)-3TC-NVP ou EFV, 5,2 %: D4T, 3TC, EFV e 1,7 % : Abacavir (ABC), 3TC com um de NVP, 3TC, EFV ou Inibidores de Protease (IP).	A prevalência de dislipidemia foi significativamente maior em crianças com TARVc (70,2 %) do que em crianças sem tratamento (58,1 %). A prevalência de HDLc baixo e hipertrigliceridemia também foi maior entre crianças com TARVc do que em crianças sem tratamento. Não houve diferença na hipercolesterolemia

			total e nos níveis elevados de LDLc
BADILLO et al., 2019.	Estimar a incidência global e de cada um dos problemas relacionados aos medicamentos antirretrovirais usados no tratamento do HIV em uma coorte de pacientes hospitalizados em uma instituição terciária de Bogotá.	ITRN: Abacavir, Zidovudina, Lamivudina, Didanosina e Tenofovir, ITRNN: Efavirenz, Nevirapina e Rilpivirina), INI: Raltegravir e Dolutegravir, e IP: Lopinavir-ritonavir, Atazanavir-ritonavir, Darunavir-ritonavir e Fosamprenavir-ritonavir.	Foram documentadas 73 reações adversas e a média foi 0,35 episódios por pessoa (IC 95 % 0,26-0,43). O mais afetado foi o sistema gastrointestinal (58 %; n = 42), seguido do hematológico (11 %; n = 8), neurológico (n = 5) e cardiovascular (n = 5), ambos com 7 %.

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

De acordo com o estudo de coorte descritivo e retrospectivo realizado por Badillo et al., (2019), os pacientes internados com HIV e em tratamento com antirretrovirais tiveram como principal reação adversa problemas gastrointestinais, representando 58 % das 73 documentadas. O mesmo ocorreu no estudo observacional transversal de coorte feito por Moraes et al., (2019), onde observou que a maioria dos efeitos não neuropsiquiátricos associados ao antirretroviral Dolutegravir estavam relacionados ao foro gastrointestinal, sendo elas náuseas e vômitos, diarreia, flatulência, obstipação e anorexia.

Problemas gastrointestinais também pode ser observado no estudo de coorte retrospectivo de Abah et al., (2018), onde 50 pacientes apresentaram esses sintomas dos 957 que tiveram reações adversas. Essa intolerância gastrointestinal foi responsável em 13,1 % dos casos pela mudança de HAART de primeira linha, de acordo com o estudo retrospectivo de Subiela e Dapena, (2016).

Badillo et al., (2019) encontrou em sua pesquisa outros efeitos adversos relacionadas aos antirretrovirais, como problemas no sistema hematológico, neurológico e cardiovascular. No sistema hematológico a principal reação adversa foi a anemia, seguida por neutropenia. No sistema neurológico dor de cabeça, vertigem e insônia foram as mais frequentes. Enquanto que no cardiovascular foi a taquicardia.

A anemia de acordo com o estudo de Badillo et al., (2019), representava 75 % dos casos relacionada ao sistema hematológico. O mesmo pode ser visualizado no estudo de Abah et al., (2018), onde a anemia apareceu em 238 pacientes dos 957 que tiveram reações adversas. Foi a causa mais frequente da mudança de HAART de primeira linha de acordo com o estudo de Subiela e Dapena (2016).

O sistema neurológico também foi afetado no estudo de Moraes et al., (2019), a insônia, humor depressivo, nervosismo/ansiedade, inquietude, vertigem e pesadelos e parestesias não explicadas foram os efeitos adversos neuropsiquiátricos documentados.

Distúrbios no sistema nervoso central também foram encontradas na pesquisa de Abah et al., (2018), onde, dos 957 pacientes que tiveram reações adversas, 77 apresentaram distúrbios como pesadelos, insônia, agressão, conversa irracional, ansiedade, sonolência, inquietação, tontura, convulsões, esquecimento, confusão e alucinação. A neurotoxicidade do sistema nervoso central teve uma frequência de 5,1 % na da alteração de HAART de primeira linha de acordo com o estudo de Subiela e Dapena (2016).

No estudo transversal comparativo realizado por Tadesse et al., (2019), foi visualizado que as crianças e adolescentes infectadas pelo HIV em uso de TARV tiveram uma prevalência maior de dislipidemias do que as que estavam sem tratamento prévio. Além do mais, foram descobertos níveis menores de HDL com o aumento da duração do tratamento com a TARV.

A dislipidemia também foi percebida no estudo de coorte transversal de Limsreng et al., (2016), onde pacientes cambojanos com HIV em tratamento de TARV baseado em lopinavir/ ritonavir (IP) apresentaram dislipidemias, como LDL alto, hipercolesterolemia, HDL baixo e hipertrigliceridemia grave, alguns precisando de intervenção imediata.

No estudo randomizado de Baker et al., (2017), foi percebido que as alterações metabólicas ocorridas nos pacientes que iniciaram de forma imediata a TARV foram maiores do que apenas iniciaram após apresentarem sintomas clínicos ou que a contagem de células CD4⁺ diminuíram para <350 células / mm³.

Outra alteração metabólica foi a lipodistrofia, encontrada no estudo de Abah et al., (2018). Ela foi a RAM mais prevalente entre os pacientes da pesquisa, dos 957 pacientes que apresentaram reação adversa, 326 tiveram lipodistrofia, desde leve a forte.

Cervero et al., (2018), em seu estudo de coorte transversal, identificou que a TARV pode contribuir também para a baixa densidade mineral óssea, além da própria infecção pelo HIV e vários outros fatores. Além do mais, os IP e o ITRN tenofovir potencializados com ritonavir foram os antirretrovirais mais associados a alta prevalência da redução da densidade mineral óssea.

Os ITRN foram a classe responsável pelo maior número dos casos de reações adversas no estudo de Badillo et al., (2019), 56 % estavam relacionados a ela, com ênfase para os ARV Zidovudina-lamivudina. A zidovudina (AZT) também foi a maior causa dessas reações da classe dos ITRN no estudo de Tadesse et al., (2019). O mesmo ocorreu no estudo de Subiela e Dapena (2016), a AZT estava relacionada ao maior número de aparecimento de reações adversas, 41,4 % dos pacientes registraram o ocorrido.

4. CONCLUSÃO

Percebe-se que muitos são os efeitos adversos causados pela TARV, como anemia, dislipidemia, distúrbios neurológicos e metabólicos, problemas gastrointestinais, dentre outros. A zidovudina, pertencente a classe dos ITRN, foi o antirretroviral mais relacionado ao aparecimento dessas reações adversas. Além do mais, o início do tratamento, o regime de antirretrovirais utilizados, assim como vários outros fatores podem influenciar no aparecimento e na gravidade dessas reações. Por isso é importante o acompanhamento desses pacientes pela equipe multidisciplinar na saúde.

REFERÊNCIAS

ABAH, I. O. et al. Antiretroviral Therapy-associated Adverse Drug Reactions and their Effects on Virologic Failure- A Retrospective Cohort Study in Nigeria. **Current Hiv Research**, v. 16, n. 6, p. 436-446, 2018. doi:10.2174/1389450120666190214144609.

BADILLO, C. A. et al. Incidencia de los problemas relacionados con los medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Clara de Bogotá. **Biomédica**, v. 39, n. 3, p. 561-575, 2019. doi:10.7705/biomedica.4345.

BAKER, J. V. et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. **Journal Of The American Heart Association**, v. 6, n. 5, e004987, 2017. doi:10.1161/jaha.116.004987.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aids/HIV: O que é, causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção.** 2019a. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/aids-hiv>> Acesso em: 27 fev. 2020.

BRASIL. HIV/Aids 2019. **Boletim epidemiológico**, Secretária da Vigilância em Saúde, n. especial, dez. 2019b.

CARVALHO, P. P. et al. Fatores associados à adesão à terapia antirretroviral em adultos: revisão integrativa de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 2543-2555, 2019.

CERVERO, M. et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. **Plos One**, v. 13, n. 4, e0196201, 2018. doi:10.1371/journal.pone.0196201.

GUIMARÃES, M. D. C. et al. Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 182-190, 2017.

LIMSRENG, S. et al. Dyslipidemias and Elevated Cardiovascular Risk on Lopinavir-Based Antiretroviral Therapy in Cambodia. **Plos One**, v. 11, n. 8, p. 0160306-2, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0160306.

MORAES, R. et al. Prevalência de Efeitos Neuropsiquiátricos em Doentes com Infecção VIH sob Dolutegravir. **Medicina Interna**, v. 26, n. 1, p. 14-20, 2019. doi:10.24950/rspmi/original/64/1/2019.

NERY, G. K. O. et al. Prevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (hiv) no município de ariquemes – RO. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, Rio Branco, v. 6, n. 1, p. 256-267, 2019.

SANTOS, E. I. et al. Evidências científicas brasileiras sobre adesão à terapia antirretroviral por pessoas que vivem com HIV/AIDS. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 7, n. 1, p. 454-470, 2016.

SHI, S. et al. Development of peptide inhibitors of HIV transmission. **Bioactive Materials**, v. 1, n. 2, p. 109-121, 2016.

SUBIELA H. J. D; DAPENA B. E. Cambio de la terapia antiretroviral de gran actividad asociada a reacciones adversas medicamentosas en un centro especializado en Venezuela. **Invest. clín**, Maracaibo, v. 57, n. 1, p. 3-12, 2016.

TADESSE, B. T. et al. HIV and cART-Associated Dyslipidemia Among HIV-Infected Children. **Journal Of Clinical Medicine**, v. 8, n. 4, p. 430, 2019. doi:10.3390/jcm8040430.