

Fatores determinantes para modificações da terapia antirretroviral inicial

DENISE GIRÃO LIMAVERDE LIMA¹, ÉRICO ANTONIO GOMES DE ARRUDA², ANTONIO JORGE ALVES DE LIMA³, BRUNA ESMERALDO OLIVEIRA⁴, MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES⁵

¹Especialista em Farmácia Hospitalar, Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP-CE); Farmacêutica do Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, CE, Brasil

²Doutor em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará (UFC); Infectologista do Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, CE, Brasil

³Mestre em Patologia; Farmacêutico, Laboratório de Toxicologia, Instituto Médico Legal; Farmacêutico, Laboratório de Análises Clínicas Dr. Perez Limardo, Fortaleza, CE, Brasil

⁴Graduação em Farmácia; Aluna do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

⁵Pós-doutorado em Farmácia Clínica; Professora da Especialização em Farmácia Hospitalar, ESP-CE, e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

RESUMO

Objetivo: Investigar os fatores determinantes das mudanças da terapia antirretroviral (TARV) inicial dos pacientes assistidos em hospital de referência em AIDS do Ceará. **Métodos:** O estudo descritivo e exploratório utilizou a análise dos formulários de solicitação de início ou modificação de tratamento do ano de 2008, acompanhando as mudanças de terapia durante o primeiro ano de tratamento. Os dados foram analisados nos programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e Epi Info, utilizando ANOVA e teste exato do coeficiente de contingência, com significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 301 pacientes que iniciaram TARV, 22,1% ($n = 68$) realizaram troca no primeiro ano. Os pacientes eram, na maioria, do sexo masculino, de idade entre 20 e 39 anos, e fizeram apenas uma mudança da TARV (86,8%; $n = 59$). Registros de duas ou três mudanças de esquema foram observados. A zidovudina foi o fármaco mais substituído, seguido por lopinavir/ritonavir e efavirenz. Existiu associação significativa entre as trocas dos esquemas iniciais com o relato de ocorrência de reações adversas ($p < 0,001$). **Conclusão:** O principal fator determinante para as mudanças de TARV inicial foi o relato de ocorrência de reações adversas. A maioria dos pacientes fez somente uma mudança na TARV inicial durante o primeiro ano de tratamento. O monitoramento da TARV contribuiu para melhor controle da farmacoterapia específica.

Unitermos: Síndrome de imunodeficiência adquirida; terapia antirretroviral de alta atividade; toxicidade de drogas.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados

SUMMARY

Factors determining changes in initial antiretroviral therapy

Objective: To investigate factors determining changes in initial antiretroviral therapy (ART) in patients attended to in an AIDS tertiary care hospital in Ceará, Brazil. **Methods:** This descriptive and exploratory study used the analysis of request to initiate or change treatment forms in the year of 2008, and the changes in therapy were followed through the first year of treatment. Data were analyzed with SPSS and EpiInfo by using ANOVA and the exact test of the coefficient of contingency, with significance at $p < 0.05$. **Results:** From 301 patients initiating ART, 22.1% ($n = 68$) needed a change in the first year. These patients were mostly males, aged 20 to 39 years; with only one ART changed needed in 86.8% of the cases ($n = 59$). Reports of two or three changes in regimen were observed. Zidovudine was the drug most often changed, followed by lopinavir/ritonavir and efavirenz. A significant association was found between changes in initial regimens and the report of adverse reactions ($p < 0.001$). **Conclusion:** The main factor determining changes in the initial ART was an adverse reaction report. Most patients had one change in the initial ART over the first year of treatment. ART monitoring contributed to a better control of the specific drug therapy.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; highly active antiretroviral therapy; drug toxicity.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Trabalho realizado no Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, CE, Brasil

Artigo recebido: 10/08/2011
Aceito para publicação: 20/01/2012

Correspondência para:
Denise Girão Limaverde Lima
Hospital São José de Doenças Infecciosas
Rua Nestor Barbosa, 315
Parquelândia
CEP: 60455-610
Fortaleza – CE, Brasil
Tel: (85) 3101-2341/2342
deniseglvl@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não há.

INTRODUÇÃO

A AIDS, por seu caráter pandêmico, representa um dos maiores problemas de saúde pública atual. No Brasil, aproximadamente 506 mil casos foram notificados até 2008¹. No Ceará, foram notificados 254 óbitos por AIDS em 2007 e 945 novos casos da doença em 2008². Tais dados podem estar relacionados à política de acesso ao tratamento antirretroviral e ao diagnóstico precoce^{1,2}.

Desde 1996, por meio da Lei 9.313, o Ministério da Saúde (MS) passou a garantir o acesso gratuito ao tratamento antirretroviral a todos os portadores de HIV, o que promoveu significativo impacto positivo, com reconhecimento da melhora dos indicadores de morbidade, mortalidade e qualidade de vida³.

O estudo foi realizado em um hospital de referência em HIV-AIDS do estado do Ceará, que mantém, atualmente, cerca de 2.600 pacientes (adultos, gestantes e crianças) recebendo terapia antirretroviral (TARV). Dentre eles, é grande o número que necessita de uma terapia de resgate, muitas vezes por já terem utilizado vários esquemas de tratamento e apresentado mais de uma falência terapêutica em tentativas anteriores. Por isso, o referido hospital possui membros da Comissão Interinstitucional de Terapêutica Antirretroviral (CITA), que regulamenta a troca de terapia em seus pacientes e fiscaliza essas intervenções, com base em formulários específicos e nos dados preconizados pelo MS.

Poucas são as recomendações consensuais para a escolha da terapia de resgate, em razão da carência de ensaios clínicos que comparem diferentes estratégias. A maioria dos estudos atuais fornece dados sobre experiências em terapias de resgate com foco em novos fármacos. Além disso, a heterogeneidade dos pacientes que apresentam falha terapêutica também não permite a adoção de regras absolutas³.

Com o crescente número de pacientes em uso de TARV, o monitoramento do tratamento, desde seu início, tornou-se uma das prioridades em saúde pública. Além de a terapia de resgate apresentar custos mais elevados, falhas na adesão podem resultar em mutações e seleção de vírus resistentes, o que justifica a necessidade de um acompanhamento desses pacientes⁴.

Nos Estados Unidos e na Europa o tempo médio em que o paciente utiliza a TARV inicial é inferior a um ano e, embora tenha poucos dados, esse tempo parece ser consideravelmente maior no Brasil e em outros países em desenvolvimento⁵.

O maior conhecimento dos fatores associados à substituição de TARV inicial, da documentação de registro das informações referentes ao paciente e da farmacoterapia de mudança proposta é importante para o manejo dos pacientes no contexto dos medicamentos. Dessa forma, o presente estudo objetiva descrever e analisar as modificações na terapia antirretroviral inicial dos pacientes assistidos no referido hospital, de modo a fornecer subsídios para a qualidade, segurança e efetividade do tratamento, bem como a racionalidade no uso desses medicamentos.

MÉTODOS

O estudo descritivo, exploratório, retrospectivo e de base documental foi realizado no serviço de farmácia de um hospital de referência em infectologia da Secretaria de Saúde do estado do Ceará. Os Formulários de Solicitação de Início ou Modificação de Tratamento de todos os pacientes ambulatoriais que iniciaram a terapia antirretroviral no ano de 2008 e que fizeram mudança de terapia durante o primeiro ano de tratamento foram analisados de maneira sequencial. Assim, os pacientes foram acompanhados por um período de um ano, após o início do tratamento, e, dessa forma, tiveram seus dados levantados até o ano de 2009.

Foram investigados 301 pacientes, dos quais 68 tiveram solicitação de mudança de TARV; destes, alguns tiveram mais de uma solicitação de troca, sendo gerados 78 formulários. Esses formulários, elaborados pela CITA, foram preenchidos pelo médico responsável pelo paciente em uso de TARV e encaminhados à referida comissão pelo serviço de farmácia da instituição. Após análise os formulários retornavam à farmácia para a efetivação da dispensação, onde ficavam arquivados por um período de cinco anos.

O formulário de solicitação continha itens referentes à identificação do paciente, tais como se era sintomático ou assintomático, se era virgem de tratamento, que tipos de medicamentos ele já utilizara e os que estaria utilizando, contagem de linfócitos T-CD4+ (CD4), carga viral (CV), por que motivo solicitou a troca de terapia, o novo esquema solicitado, e ainda um espaço para o parecer da comissão sobre a solicitação feita. Essas informações obtidas a partir do formulário, no período do estudo, foram organizadas, quantificadas e analisadas em uma planilha contendo indicadores clínicos e variáveis como idade, sexo, CD4, CV, motivo da troca de TARV inicial, tempo com o mesmo esquema de TARV, número de pareceres favoráveis e desfavoráveis da CITA quanto ao pedido de mudança e percentagem de mudanças em conformidade com o consenso brasileiro sobre TARV³.

Foram excluídos do estudo os formulários dos pacientes menores de 18 anos, das mulheres grávidas que, em algumas situações, só utilizam TARV durante o período gestacional e daqueles que não permaneceram em acompanhamento ambulatorial no hospital durante o primeiro ano de tratamento.

Os resultados foram expressos por tabelas, nos casos de variáveis qualitativas, e medidas de tendência central e de dispersão (média \pm desvio-padrão), nos casos de variáveis quantitativas. Todos os dados foram analisados com o auxílio dos programas SPSS versão 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) e Epi Info versão 6.04b (Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, GA). A comparação dos parâmetros foi feita por análise de variância (ANOVA) e teste exato do coeficiente de contingência, considerando-se significância estatística com valor de $p < 0,05$.

O estudo foi projetado conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos⁶, assegurando a privacidade dos pacientes e confidencialidade dos dados. Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do hospital, com protocolo de nº 048/2009.

RESULTADOS

Durante o ano de 2008 foram cadastrados 391 pacientes no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) para iniciar o recebimento de TARV no hospital. Destes, foram excluídos do estudo 72 pacientes que não continuaram tratamento no hospital, 16 crianças e duas gestantes.

Dos 301 pacientes aptos à análise, 22,1% (n = 68) realizaram troca de TARV no primeiro ano de tratamento, sendo 61,8% (n = 42) do sexo masculino e 38,2% (n = 26), do feminino, com intervalos de 49,9-73,6 e 26,4-50,1, respectivamente, não sendo estatisticamente significativa a diferença do número de trocas entre os sexos. A faixa etária predominante entre os pacientes foi de 20 a 39 anos (69,1%; n = 47), seguida de pacientes entre 40 e 59 (25%; n = 17).

Dentre os 68 pacientes que sofreram mudanças no esquema de TARV no primeiro ano de tratamento, 86,8% (n = 59) fizeram apenas uma mudança; 11,8% (n = 8) fizeram duas, e somente um paciente fez três, perfazendo um total de 78 formulários de solicitação de troca analisados.

Foram notificados, ao início do tratamento, 60,3% (n = 41) dos pacientes como sintomáticos e 16,2% (n = 11) como não sintomáticos. Alguns formulários não apresentaram informações sobre a sintomatologia (23,5%; n = 16).

A presença de doenças oportunistas relacionadas à AIDS foi relatada nos formulários de 73,2% (n = 30) dos pacientes sintomáticos, sendo descrita a ocorrência de uma em 63,4% (n = 19) e duas em 3,3% (n = 10) dos pacientes. Apenas em um formulário constava o relato de ocorrência de três doenças, e nenhuma foi citada em 26,8% (n = 11) dos formulários dos sintomáticos. Foram citadas predominantemente: neurotoxoplasmose, candidíase, tuberculose, histoplasmose, diarreia, citomegalovírus e herpes.

A contagem absoluta de CD4 foi informada em 62,7% (n = 52) dos formulários, com resultados entre dois e 755 células/mm³. Já a CV foi informada em 60,3% (n = 47), variando entre não detectável (< 50 cópias /mL) e valor maior que 500.000 cópias/mL.

Nos formulários dos pacientes com contagem de CD4 < 500 células/mm³, a média da CV foi de 66.314 cópias/mL (erro padrão 17.175), sendo maior que naqueles com contagem de CD4 > 500 células/mm³, que foi de 875 cópias/mL (erro padrão 101), representando um resultado estatisticamente significativo (p = 0,018).

Os esquemas de TARV iniciais utilizando combinações de dois fármacos inibidores da transcriptase reversa

análogos de nucleotídeo/nucleosídeo (ITRN) com um fármaco inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) foram observados em metade dos pacientes (n = 34), sendo a associação zidovudina + lamivudina (AZT+3TC) combinada ao efavirenz (EFV) predominante, estando presente nos formulários de 54% (n = 27) dos pacientes.

Esquemas iniciais apresentando dois ITRN associados a um inibidor de protease (IP) potencializado com ritonavir (RTV) foram observados nos formulários de 44,1% (n = 30) dos pacientes, com predomínio da associação AZT+3TC com lopinavir/ritonavir (LPV/r), utilizada em 70% (n = 21) destes. Outros esquemas (2 ITRN + 1 IP, 3 ITRN + 1 ITRNN e 2 ITRN + 2 IP) foram observados em quatro (5,9%) pacientes.

Entre os ITRN, o mais utilizado foi o 3TC, presente em 66 (97,1%) esquemas, seguido do AZT, em 59 (86,8%). O fármaco LPV/r foi o IP mais usado, estando presente em 22 (62,9%) dos esquemas, seguido de atazanavir (ATV) potencializado com RTV, presente em 10 (28,5%). Os fármacos ATV e fosamprenavir (FPV) foram observados em três (8,6%) esquemas. Na categoria ITRNN, o EFV foi o medicamento de maior escolha, estando presente em 30 (85,7%) esquemas, seguido de nevirapina (NVP), em cinco (14,3%).

A Tabela 1 apresenta o perfil de todas as trocas de fármacos durante o período do estudo, incluindo as modificações realizadas para os pacientes que necessitaram de mais de uma mudança de TARV durante o primeiro ano de tratamento.

Os relatos de reações adversas aos medicamentos (RAM) representaram o principal motivo de trocas de TARV iniciais nos formulários analisados, que motivaram 88,5% (n = 69) das substituições, seguidas por cinco (6,4%) por relatos de falta de adesão ao tratamento proposto, três (3,8%) em virtude do relato de início do esquema RIP (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) em pacientes com tuberculose e uma com o objetivo de potencializar o esquema terapêutico já selecionado para o paciente. A correlação dos principais motivos de trocas com os fármacos modificados apresentou valor significativo (p < 0,0001), como apresentado na Tabela 2.

Dos 59 pacientes que iniciaram TARV com AZT, 42,4% (n = 25) mudaram de esquema. Os relatos de anemia ocorreram em um período de tempo mínimo de sete dias e máximo de 350 dias. Dos 30 pacientes em uso inicial de EFV, 63,3% (n = 19) substituíram o fármaco, sendo oito (42,1%) por relato de tontura, insônia, pesadelos e alucinações. Tais reações ocorreram em períodos com variação de 14 a 229 dias.

O LPV/r foi relacionado com a troca em 77,3% (n = 17) dos 22 esquemas iniciais em que estava presente, sendo as reações gastrointestinais o motivo mais descrito, apresentando-se em intervalos de 15 a 154 dias.

Tabela 1 – Perfil das modificações da terapia antirretroviral^a

| | TARV inicial | | | TARV final | | |
|--|----------------|-------|-------------------------------|----------------|------|-------------------------------|
| | Entre fármacos | | Percentual entre os pacientes | Entre fármacos | | Percentual entre os pacientes |
| | n | % | | n | % | |
| Fármacos ARV presentes nos formulários | | | | | | |
| AZT | 66 | 24,4 | 84,6 | 43 | 15,6 | 55,1 |
| 3TC | 76 | 28,0 | 97,4 | 78 | 28,3 | 100,0 |
| LPV | 27 | 10,0 | 34,6 | 22 | 8,0 | 28,2 |
| RTV | 37 | 13,7 | 47,4 | 42 | 15,2 | 53,8 |
| ABC | 7 | 2,6 | 9,0 | 11 | 4,0 | 14,1 |
| ddi | 2 | 0,7 | 2,6 | 4 | 1,4 | 5,1 |
| d4T | 2 | 0,7 | 2,6 | 2 | 0,7 | 2,6 |
| EFV | 35 | 12,9 | 44,9 | 28 | 10,1 | 35,9 |
| NVP | 4 | 1,5 | 5,1 | 4 | 1,4 | 5,1 |
| ATV | 10 | 3,7 | 12,8 | 23 | 8,3 | 29,5 |
| TDF | 5 | 1,8 | 6,4 | 19 | 6,9 | 24,4 |
| Total | 271 | 100,0 | 347,4 | 276 | 100 | 352,8 |

^aFonte: formulários de solicitação de início ou modificação da terapia antirretroviral (TARV) armazenados no serviço de farmácia do hospital. ARV, antirretrovirais; AZT, zidovudina; 3TC, lamivudina; LPV, lopinavir; RTV, ritonavir; ABC, abacavir; ddi, didanosina; d4T, estavudina; EFV, efavirenz; NVP, nevirapina; ATV, atazanavir; TDF, tenofovir.

Tabela 2 – Correlação entre os principais motivos de troca e cada fármaco modificado^a

| | Motivo da troca | | | | | | | |
|----------------------|-----------------|-------|--------------------|------|------------------|------|-----------------|------|
| | Anemia | | Hipersensibilidade | | Gastrointestinal | | Falha de adesão | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Fármacos modificados | | | | | | | | |
| AZT | 22 | 100,0 | 0 | 0,0 | 1 | 5,9 | 0 | 0,0 |
| LPV | 0 | 0,0 | 1 | 7,1 | 16 | 94,1 | 0 | 0,0 |
| ABC | 0 | 0,0 | 1 | 7,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| EFV | 0 | 0,0 | 11 | 78,6 | 0 | 0,0 | 1 | 50,0 |
| NVP | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 50,0 |
| ATV | 0 | 0,0 | 1 | 7,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Total | 22 | 100 | 14 | 100 | 17 | 100 | 2 | 100 |

^aValor de $p < 0,0001$ quando comparados motivos de trocas com os fármacos modificados nos pacientes que iniciaram terapia antirretroviral no ano de 2008 acompanhados até 2009. AZT, zidovudina; LPV, lopinavir; ABC, abacavir; EFV, efavirenz; NVP, nevirapina; ATV, atazanavir.

O ATV foi relacionado com a troca em três dos 10 esquemas iniciais em que estava presente, sendo duas (66,7%) por descrição de icterícia, que ocorreram com tempo mínimo de 72 dias e máximo de 329 dias. O abacavir (ABC) foi substituído nos quatro (5,9%) esquemas em que foi iniciado: em um paciente por relato de reação de hipersensibilidade, e nos outros por desabastecimento do fármaco nas unidades dispensadoras do país. Quando comparada a associação entre as trocas dos esquemas iniciais com os motivos referidos pelos quais elas aconteceram, referindo-se às RAM, uma relação de valor significativa foi encontrada ($p < 0,001$).

Não foi encontrada correlação entre o fármaco modificado e a doença oportunista relatada ($p = 0,709$) e nem entre a média de tempo de início do tratamento até a substituição do esquema terapêutico em relação aos fármacos ($p = 0,688$).

Dos 78 Formulários de Solicitação de Início ou Modificação de Tratamento analisados, 89,7% ($n = 70$) apresentaram a substituição de um fármaco e seis (7,7%), a troca de dois deles. A troca de quatro fármacos foi observada em um formulário e em outro houve a solicitação de adição do RTV para potencializar o esquema. O perfil de substituição dos fármacos utilizados nos esquemas iniciais do estudo é apresentado na Tabela 3.

Do total de formulários ($n = 78$) submetidos à aprovação pela CITA, 96,2% ($n = 75$) foram aprovados diretamente e 3,8% ($n = 3$) receberam críticas ao novo esquema proposto, seguidas de sugestões de qual novo esquema deveria ser adotado, baseadas nas recomendações preconizadas pelo MS e as quais foram aceitas *a posteriori*.

Tabela 3 – Perfil de substituição dos fármacos nos esquemas iniciais da terapia antirretroviral

| Fármacos da TARV inicial (n) | Substituições de fármacos (n e porcentagens) | | | |
|------------------------------|--|---------------|--------------|------------|
| AZT | TDF | ABC | ddI | d4T |
| n = 25 | n = 14 (56%) | n = 8 (32%) | n = 2 (8%) | n = 1 (4%) |
| EFV | LPV/r | ATV/r | NVP | ABC |
| n = 20 | n = 10 (50%) | n = 7 (35%) | n = 2 (10%) | n = 1 (5%) |
| LPV/r | ATV/r | EFV | NVP | – |
| n = 19 | n = 11 (57,9%) | n = 7 (36,8%) | n = 1 (5,3%) | – |
| ABC | AZT | TDF | ddI | – |
| n = 5 | n = 3 | n = 1 (20%) | n = 1 (20%) | – |
| ATV/r | EFV | LPV/r | – | – |
| n = 6 | n = 4 (66,7%) | n = 2 (33,3%) | – | – |
| NVP | EFV | – | – | – |
| n = 3 | n = 3 (100%) | – | – | – |
| TDF | AZT | – | – | – |
| n = 1 | n = 1 | – | – | – |
| FSP/r | LPV/r | – | – | – |
| n = 1 | n = 1 | – | – | – |
| d4T | ABC | – | – | – |
| n = 1 | n = 1 | – | – | – |
| ddI | d4T | – | – | – |
| n = 1 | n = 1 | – | – | – |

n, número de esquemas registrados nos formulários dos pacientes. TARV, terapia antirretroviral; AZT, zidovudina; EFV, efavirenz; LPV, lopinavir; r, ritonavir; ABC, abacavir; ATV, atazanavir; NVP, nevirapina; TDF, tenofovir; FSP, fosamprenavir; d4T, estavudina; ddI, didanosina.

DISCUSSÃO

Existem poucos estudos abordando a problemática das trocas de TARV durante o primeiro ano de tratamento, o que representa uma limitação para discussões aprofundadas. A maioria retrata, prioritariamente, fatores associados à não adesão^{7,8}. De fato, estudos durante o início de TARV seriam de grande valia, visto que quanto mais precoce a detecção de problemas relacionados, menor a probabilidade de aparecimento de cepas resistentes e de outros problemas associados que dificultam o tratamento⁹.

Neste estudo foram considerados apenas pacientes em uso de TARV que permaneceram por um ano, de 2008 a 2009, em tratamento no hospital. Aqueles que não tiveram continuidade foram excluídos, não sendo investigado se as ausências ocorreram por abandono, transferência para outra unidade dispensadora, morte ou outros motivos.

Nos últimos anos tem sido observado um aumento do número de mulheres com HIV em consequência do incremento da transmissão heterossexual¹⁰. De acordo com o Boletim Epidemiológico AIDS-DST, houve redução da razão de sexo (M:F) dos casos de AIDS, apresentando em 2007 razão de 1,5, comparada à razão de 6,5 em 1988¹¹. Contudo, durante o ano de 2008, na instituição hospitalar

do presente estudo, o número de pacientes masculinos cadastrados para início de TARV foi superior ao número de pacientes do sexo feminino. Apesar desses dados (quanto ao aumento do número de mulheres), o estudo encontrou valores semelhantes aos de uma pesquisa realizada no Caribe e em países da América Latina, na qual apenas 35% dos pacientes eram do sexo feminino, com idade média de 37 anos¹². Tal pesquisa também mostra que as pacientes do sexo feminino realizaram maior número de trocas de TARV no primeiro ano de tratamento¹². No presente estudo não foi observada diferença estatisticamente significativa no número de trocas entre os sexos.

Quanto às doenças oportunistas, tem sido relatado um aumento de casos de tuberculose e neurotoxoplasmose entre pacientes com HIV/AIDS na região nordeste¹⁰. Isso, talvez, tenha relação com a predominância dessas patologias nesta casuística. A tuberculose é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes HIV+ no mundo; no Brasil encontra-se como a segunda doença mais frequente¹³.

A determinação da CV e a contagem de células CD4+ demonstraram que menores cargas virais são responsáveis por maiores níveis de CD4 nos pacientes tratados, sendo referidas como importantes instrumentos de monitorização laboratorial de falha virológica a ser investigados no

acompanhamento e manejo da TARV, inclusive nas situações em que as trocas dos fármacos são necessárias^{4,3,8,13,14}. Quando não há acesso a determinações de CV e CD4, o monitoramento clínico avaliará o estado do paciente e determinará a troca da TARV^{4,8}. No presente estudo, registros de CV e CD4+ não foram observados em todos os formulários analisados, o que não significa que esses dados não existissem, mas poderiam não estar preenchidos no local adequado.

Em algumas situações em que há monitoramento da carga viral, as mudanças no esquema da TARV tendem a ocorrer mais cedo e em maiores níveis de CD4+ em comparação com programas sem o acompanhamento da CV¹⁴. Em estudo realizado na Índia não foi observada qualquer correlação entre contagem de CD4+ e falha terapêutica, já que as falhas aconteceram em pacientes com vários níveis desse marcador¹⁵.

O manual de recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV³ é revisado periodicamente, sofrendo, algumas vezes, modificações. Porém, como a base de dados deste estudo foi o ano de 2008, os resultados foram avaliados a partir das referências do ano de sua realização.

A maioria dos esquemas iniciais foi composto por 2 ITRN + 1 ITRNN, seguidos por esquemas com 2 ITRN + 1 IP/r, sendo AZT + 3TC + EFV e AZT + 3TC + LPV/r as associações predominantes em cada caso, respectivamente, as quais estão de acordo com o que sugere o consenso brasileiro sobre TARV³ e com achados de estudo feito no Caribe e América Latina¹². Já em pesquisa realizada na África, América do Sul e Ásia, o esquema com estavudina (d4T) também é bastante prevalente¹⁴. Outros esquemas com três ITRN aconteceram em pequena proporção, semelhante ao que foi visto em estudo realizado em 23 países¹⁶. No presente estudo o 3TC foi o fármaco mais utilizado nos esquemas iniciais, bem como foi o fármaco com menor número de substituições, estando em concordância com os resultados expostos sobre o Caribe e a América Latina¹². O AZT foi o fármaco com maior número de substituições realizadas.

Não foi atribuída associação significativa da troca de fármacos com as variáveis 'sexo' e 'idade' dos pacientes. No entanto, os resultados apontaram expressivamente o relato de ocorrência de RAM como o principal motivo das solicitações de mudanças da TARV, em concordância com os estudos realizados na Suíça e África do Sul¹⁷ e no Caribe e América Latina¹². O tratamento das doenças oportunistas que acontece simultaneamente à TARV, nos pacientes com AIDS, provavelmente afeta a tolerância aos antirretrovirais, aumentando o risco de toxicidade¹².

Conforme os resultados aqui expostos, o AZT, fármaco com maior percentagem de substituições, foi atribuído como causa de anemia em muitos pacientes. Em concordância, o estudo sobre o Caribe e América Latina

evidenciou casos de anemia em mais de 70% dos pacientes¹². O manual de recomendações sobre TARV menciona essa alteração hematológica, como também a lipodistrofia, que é mais comum após um ano de tratamento³. Outras trocas consideráveis foram a do LPV/r, que nos esquemas iniciais foi o fármaco mais substituído quando comentadas as reações gastrointestinais, e a do EFV, relacionada aos relatos de reações de hipersensibilidade, confirmando dados relatados na literatura¹⁸.

Na maioria das trocas da TARV inicial, apenas um fármaco foi substituído no esquema, diferente do que ocorreu no estudo realizado na África, América do Sul e Ásia, no qual a maioria das trocas (54,9%) envolveu dois ITRN e ocorreu devido à toxicidade em 10% dos pacientes e por falha terapêutica em 74% deles¹⁴.

Nos esquemas em que o AZT foi o motivo da solicitação de troca, o TDF foi o principal fármaco de escolha, seguido por ABC, didanosina (ddI) e d4T. No caso do EFV, a maioria das trocas foi por LPV/r, seguida de ATV/r. Tais mudanças estavam de acordo com o preconizado pelas recomendações consensuais para terapia antirretroviral³.

O número de aprovações dos esquemas propostos nos formulários de troca foi elevado, indicando concordância com o que determina o consenso brasileiro sobre TARV³. Os formulários que não foram aprovados inicialmente receberam sugestões dos médicos da CITA, as quais foram todas acatadas pelos médicos assistentes que solicitaram as trocas. Vale ressaltar que alguns formulários não estavam preenchidos como deveriam, deixando itens sem as informações solicitadas. Contudo, apesar dessas limitações, em geral, esse contexto denota controle da instituição hospitalar no manejo da TARV, dispendo de uma comissão atuante, com normas e regras que visam a qualidade, eficácia e segurança do tratamento proposto aos pacientes HIV+.

CONCLUSÃO

O principal fator determinante para as mudanças de TARV iniciais, no primeiro ano de tratamento, foi o relato de ocorrência de reações adversas, sendo AZT e LPV/r os fármacos mais implicados, com anemia e reações gastrointestinais, respectivamente, como os eventos mais comentados.

A maioria dos pacientes fez somente uma mudança na TARV inicial durante o primeiro ano de tratamento. Tal modificação estava em concordância com o consenso brasileiro. Nesse aspecto, a existência de membros da Comissão Interinstitucional de Terapêutica Antirretroviral no centro de referência contribuiu para melhor manejo e controle da farmacoterapia específica.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). DST - AIDS. [citado 5 ago 2009]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823PTBRIE.htm>.
2. Ministério da Saúde (BR). Programa Nacional de DST/AIDS. Rede Interagencial de Informações para a saúde (RIPSA). [citado 5 ago 2009]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2009/matriz.htm>.

3. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV. 7ª. ed. Brasília (DF): Secretaria de Vigilância em Saúde; 2008.
4. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, Chittams J, Hislop M, Regensberg L *et al*. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLoS Med*. 2008;5(5):777-89.
5. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 9ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.
6. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*. 1996;4(2 Supl):15-25.
7. Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia antirretroviral (HIV/AIDS): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiol Serv Saúde*. 2007;16(4):267-78.
8. Mukherjee JS, Ivers L, Leandre F, Farmer P, Behforouz H. Antiretroviral therapy in resource-poor settings decreasing barriers to access and promoting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(Suppl 1):S123-6.
9. Hosseinipour MC, Schechter M. Monitoring antiretroviral therapy in resource-limited settings; balancing clinical care, technology and human resources. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(3):168-74.
10. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(2):207-17.
11. Ministério da Saúde. Razão de sexo (M:F) dos casos de Aids, segundo ano de diagnóstico Brasil, 1983 a 2007. Gráfico 2. *Bol Epidemiol AIDS/DST* 2007/2008;5(1):14. [citado 5 ago 2009]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Boletim2008_-versao1_6_0.pdf.
12. Cesar C, Sheperd BE, Krolewiecki AJ, Fink VI, Schechter M, Tuboi SH *et al*. Rates and reasons for early change of first HAART in HIV-1 infected patients in 7 sites throughout the Caribbean and Latin America. *PLoS One*. 2010;5(6):e10490.
13. Schechter M. Treatment at scale in Brazil: a physician's perspective. *AIDS*. 2007;21(4):S31-5.
14. Keiser O, Tweya H, Boule A, Braitstein P, Schechter M, Brinkhof MWG *et al*. Switching to second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: comparison of programmes with and without viral load monitoring. *AIDS*. 2009;23(14):1867-74.
15. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Vijila S, Gomathi C, Raja K. Predictors of failure of first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults: Indian experience. *AIDS*. 2007;21(4):S47-53.
16. Renaud-Théry F, Nguimfack BD, Vitoria M, Lee E, Graaff P, Samb B *et al*. Use of antiretroviral therapy in resource-limited countries in 2006: distribution and uptake of first- and second-line regimens. *AIDS*. 2007;21(4):S89-95.
17. Keiser O, Orrell C, Egger M, Wood R, Brinkhof MWG, Furrer H *et al*. Public-health and individual approaches to antiretroviral therapy: township South Africa and Switzerland compared. *PLoS Med*. 2008;5(7):1102-11.
18. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Medicamentos Lexi-comp. São Paulo: Manole; 2009.