

Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Antiretroviral drug use by individuals living with HIV/AIDS and compliance with the Clinical Protocol and Therapy Guidelines

Lucas Eduardo Fedaracz Brojan¹, Leticia Mara Marca¹, Frederico Alves Dias¹, Yanna Dantas Rattmann¹

¹ Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2020A04995

RESUMO

Objetivo: Descrever esquemas terapêuticos de antirretrovirais prescritos e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, do Ministério da Saúde, para manejo da infecção pelo HIV. **Métodos:** Estudo observacional e descritivo. Os dados do estado do Paraná sobre medicamentos que compõem os esquemas terapêuticos, linhas de tratamento e número de pessoas em uso destes foram acessados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais no período de janeiro a junho de 2018. As combinações de antirretrovirais (esquemas terapêuticos) foram comparadas conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente, e as inconformidades foram categorizadas e quantificadas. **Resultados:** No Paraná, 35.127 pessoas com HIV foram tratadas com 253 esquemas terapêuticos distintos. Dentre os esquemas prescritos, 19,1% eram de primeira linha, 27,4% de segunda linha e 48,5% de terceira linha. Nas inconformidades, predominaram a não associação entre inibidores da protease e ritonavir (42,8%), terapia tripla de baixa eficiência (36,9%), terapia dupla (26,1%), monoterapia (20,3%) e terapia tripla de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (17,1%). **Conclusão:** Maior parte das pessoas em tratamento do HIV no Paraná utilizam esquemas terapêuticos previstos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente, o que contribui para o sucesso terapêutico. Entretanto, associações não previstas foram identificadas nas linhas de tratamento iniciais, podendo ocasionar inefetividade, falha virológica e resistência viral.

Descritores: Antirretrovirais; Prescrições; Diretrizes; Terapia combinada; Estudo observacional; Protocolos clínicos

ABSTRACT

Objective: To describe antiretroviral treatment regimens prescribed and their compliance with the Clinical Protocol and Therapy Guidelines of the Ministry of Health for the management of HIV infection. **Methods:** Observational and descriptive study. Secondary data of the state of Paraná (Brazil) on drugs, treatment regimens, lines of treatment and number of individuals on treatment, from January to June 2018, were accessed at the Antiretroviral Agents Logistic Control System. Combinations of antiretroviral drugs (treatment regimens) were compared according to the current Clinical Protocol and Therapy Guidelines and non-compliances were classified and quantified. **Results:** In Paraná, 35,127 individuals with HIV were treated with 253 different treatment regimens. Of the prescribed regimens, 19.1% were first-line, 27.4% second-line and 48.5% third-line. Among non-compliances, the most prevalent were absence of association of protease inhibitors and ritonavir (42.8%), low efficacy triple therapy (36.9%), double therapy (26.1%), monotherapy (20.3%), and

Como citar este artigo:

Brojan LE, Marca LM, Dias FA, Rattmann YD. Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eAO4995. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020A04995

Autor correspondente:

Yanna Dantas Rattmann
Universidade Federal do Paraná, Campus Jardim Botânico, Laboratório de Saúde Pública e Ambiental do Curso de Farmácia
Avenida Lothário Meissner, 632 – Jardim Botânico
CEP: 80210-170 – Curitiba, PR, Brasil
Tel.: (41) 3360-4073
E-mail: yannadr@gmail.com

Data de submissão:

10/2/2019

Data de aceite:

3/10/2019

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2020



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Internacional.

triple therapy of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (17.1%). **Conclusion:** Most individuals receiving HIV treatment in the state of Paraná are on treatment regimens established in the current Clinical Protocol and Therapy Guidelines, which contributes to successful therapy. However, associations not provided by the current Clinical Protocol and Therapy Guidelines were identified in the initial treatment lines, which could lead to ineffectiveness, virologic failure and viral resistance.

Keywords: Anti-retroviral agents; Prescriptions; Guidelines; Combined modality therapy; Observational study; Clinical protocols

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui importante problema de saúde coletiva no Brasil e no mundo, em razão da morbimortalidade e do consequente impacto nas políticas públicas de saúde.⁽¹⁾

Em 1996, foi promulgada a lei federal 9.313, a qual garantiu o acesso à terapia antirretroviral por meio do Sistema Único de Saúde (SUS).⁽²⁾ Estudos demonstram que esta política pública voltada ao controle da infecção pelo HIV contribuiu significativamente para a redução da mortalidade e dos internamentos por HIV/AIDS no Brasil.^(3,4)

Atualmente, o SUS disponibiliza 21 medicamentos para o controle da infecção pelo HIV, distribuídos em seis classes farmacológicas distintas: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), que atuam impedindo a replicação do RNA viral dentro das células TCD4⁺; inibidores da protease (IP), que agem impedindo a enzima que fragmenta as proteínas virais sintetizadas na célula hospedeira; inibidores da integrase (INI), que atuam inibindo a enzima que integra o RNA viral no DNA da célula hospedeira; inibidor de fusão (IF), que impede a fusão da membrana viral com a membrana celular humana; e inibidor da CCR5, que inibe a proteína de membrana, que se liga ao HIV e não permite a infecção na célula hospedeira.⁽⁵⁾

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para manejo da infecção pelo HIV norteia a escolha de prescrições por meio de esquemas terapêuticos, constituídos por combinações de mais de um fármaco antirretroviral, dispostos em diferentes linhas de tratamento. O sucesso terapêutico alcançado pelos esquemas terapêuticos proporciona a redução do número de cópias virais, o aumento do número de linfócitos TCD4⁺ e a consequente restauração da imunidade.⁽⁶⁾

A primeira linha de tratamento consiste no esquema terapêutico prescrito logo após o diagnóstico. Caso não haja sucesso na supressão viral e restauração da

imunidade, a segunda linha deve ser prescrita, e assim por diante. As falhas no tratamento podem ocorrer devido às reações adversas aos medicamentos, esquemas pouco efetivos, má adesão e resistência viral transmitida. Nestas circunstâncias, os esquemas de antirretrovirais são modificados, podendo, em situações mais críticas, resultar em esquemas personalizados, guiados por genotipagem, não previstos no PCDT.^(6,7)

Assim, torna-se importante identificar os fármacos em uso e suas associações, bem como a conformidade com o PCDT, de forma a contribuir com o uso racional dos antirretrovirais e o controle da infecção.

OBJETIVO

Descrever os fármacos e esquemas terapêuticos antirretrovirais prescritos e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional e descritivo. Os dados secundários, referentes ao período de janeiro a junho de 2018, foram acessados via Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais (SICLOM) por intermédio do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR), da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA-PR).

Foram obtidos dados sobre as dispensações de antirretrovirais no estado do Paraná, estratificados por esquemas terapêuticos (combinação de diferentes antirretrovirais) dispensados, por linhas de tratamento a que pertencem estes esquemas e pelo número de usuários.

As informações foram tabuladas e, posteriormente, classificadas de acordo com a conformidade ou não em relação ao PCDT do Ministério da Saúde para manejo da infecção pelo HIV (PCDT 2017). As inconformidades foram identificadas e estratificadas nas seguintes categorias: monoterapia, terapia dupla não permitida no PCDT vigente, terapia tripla de baixa eficiência, não associação IP + ritonavir, duplo IP, três ITRN, duplicidade de tratamento e esquemas terapêuticos possivelmente guiados por genotipagem.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná e da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA-PR) sob o número CAAE: 82936318.3.3001.5225 e parecer: 2.674.606.

RESULTADOS

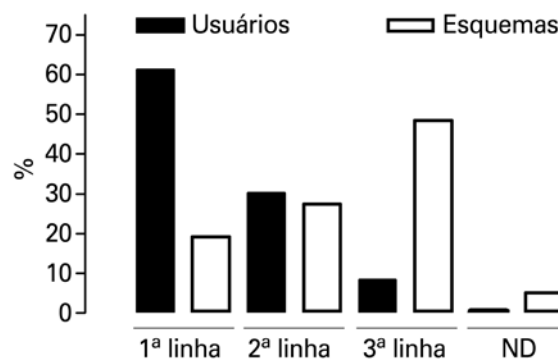
No período de janeiro a junho de 2018, foram identificados 235 esquemas terapêuticos distintos prescritos para

35.127 pessoas vivendo com HIV/AIDS no Paraná. Dos 21 fármacos antirretrovirais padronizados pelo SUS, 18 deles foram prescritos ao menos uma vez (Tabela 1).

Os fármacos mais prevalentes foram lamivudina, tenofovir, efavirenz e dolutegravir, comumente prescritos para pacientes em primeira linha de tratamento, seguidos pelo ritonavir, um potencializador, e atazanavir e dorunavir, predominantemente prescritos para a segunda e terceira linhas da terapia antirretroviral, respectivamente. Alguns fármacos, como enfuvirtida e maraviroque, foram exclusivamente utilizados na terceira linha de tratamento.

A primeira linha de tratamento abrangeu 61,3% dos usuários cadastrados, para os quais foram prescritos 19,1% dos esquemas terapêuticos. A segunda linha de tratamento abrangeu 27,4% dos esquemas identificados, que trataram 30,2% dos usuários. A terceira linha respondeu por 48,5% dos esquemas terapêuticos identificados, os quais foram prescritos para apenas 8,3%

de todos os usuários cadastrados no Paraná no período deste estudo. Não foi definida a linha de tratamento de 5,0% dos esquemas terapêuticos, os quais foram indicados para 0,2% dos usuários (Figura 1).



ND: não declarada.

Figura 1. Relação entre as linhas de tratamento antirretroviral (primeira, segunda, terceira e não declarada) e respectivo número de pacientes em tratamento no Paraná

Tabela 1. Perfil do uso dos fármacos antirretrovirais no estado do Paraná e sua distribuição por linhas de tratamento e número de usuários

Fármacos antirretrovirais	Esquemas que o fármaco compõe	Usuários por linha de tratamento				Total de usuários do fármaco
		Primeira	Segunda	Terceira	Não definida	
ITRN						
Lamivudina	179	21.376	10.107	2.717	67	34.267
Abacavir	42	284	286	24	7	601
Zidovudina	69	2.844	2.697	132	9	5.682
Didanosina	1	1				1
Estavudina	1		2			2
Tenofovir	101	18.415	7.117	2.547	57	28.136
ITRNN						
Efavirenz	41	14.195	39	117	1	14.352
Etravirina	37			224	1	225
Nevirapina	19	941	6	10		957
IP						
Atazanavir	55		9.404	172		9.576
Darunavir	91		1.042	2.720		3.762
Fosamprenavir	0					0
Indinavir	0					0
Lopinavir + ritonavir	14		142	3		145
Ritonavir	143		10.186	2.884	68	13.138
Saquinavir	0					0
Tipranavir	6		1	7		8
IF						
Enfuvirtida	7			10		10
CCR5						
Maraviroque	27			67	1	68
INI						
Raltegravir	29	319	3	63		385
Dolutegravir	74	5.903	463	835	8	7.209

Resultados expressos por n.

ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos; IP: inibidor da protease; IF: inibidor de fusão; CCR5: inibidor da CCR5; INI: inibidor da integrase.

Do total de 253 esquemas terapêuticos identificados, 46,2% (n=117) não eram contemplados no PCDT vigente. Estes esquemas tiveram alcance de 2,4% de usuários de antirretrovirais no estado. Os 64% destas prescrições não previstas no PCDT apresentaram apenas uma inconformidade, 34% apresentaram duas e 2,0% apresentaram três inconformidades.

Das inconformidades identificadas, 20,5% ocorreram nos esquemas de primeira linha de tratamento, 29,9% na segunda linha e 39,3% na terceira linha, configurando a segunda linha como a mais prevalente.

As inconformidades identificadas nos esquemas de antirretrovirais do Paraná, após comparação com o PCDT mais recente, estão descritas e quantificadas na tabela 2.

Tabela 2. Inconformidades identificadas nas terapias com antirretrovirais após comparação com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Descrição da inconformidade encontrada	Esquemas	Usuários tratados com esquemas não previstos no PCDT
Monoterapia: tratamento com apenas um fármaco	7 (4,8)	161
Terapia dupla não permitida em PCDT: tratamento com apenas dois fármacos	35 (23,8)	207
Terapia tripla de baixa eficiência	17 (11,6)	293
Não associação IP + ritonavir: associação obrigatória	29 (19,7)	340
Duplo IP	4 (2,7)	4
Tripla ITRN	26 (17,0)	136
Duplicidade terapêutica	4 (2,7)	11
Esquemas terapêuticos possivelmente guiados por genotipagem	25 (17,0)	50

Resultados expressos por n (%) ou n.

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; IP: inibidor da protease; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos.

Do total de inconformidades, a mais frequente nos esquemas é a terapia dupla não permitida em PCDT (23,8%), seguida da não associação IP com o ritonavir (19,7%) e da associação com três ITRN (17,0%).

Do total de indivíduos em uso de esquemas em desacordo com a PCDT, a não associação do IP com o ritonavir, a terapia tripla de baixa eficiência e a terapia dupla não permitida em PCDT foram as condições com mais usuários (340, 293 e 207, respectivamente).

DISCUSSÃO

Desde a disponibilização de antirretrovirais pelo SUS, novos fármacos e esquemas terapêuticos foram desenvolvidos para o controle da infecção pelo HIV. Isto

ocorre porque a terapia antirretroviral não elimina o vírus do organismo, e os pacientes devem permanecer em tratamento ao longo da vida. Neste contexto, existem muitas dificuldades relacionadas à terapia, como problemas na adesão, reações adversas, interações medicamentosas, e resistência do HIV à medicação. Por esta razão, os protocolos e diretrizes terapêuticas são periodicamente revisados, prevendo novos fármacos antirretrovirais e esquemas terapêuticos mais efetivos, tornando-se as maiores referências para o tratamento eficaz do HIV/AIDS.⁽⁸⁾

O PCDT atual recomenda associar três fármacos antirretrovirais, dois fármacos ITRN e um de outra classe (ITRNN, IP/r ou INI – a associação dos IP com o ritonavir é sinalizada pelo “r”, a exemplo do atazanavir/r). A terapia inicial recomendada é lamivudina + tenofovir + dolutegravir, sobretudo quando não há comorbidades ou restrições relacionadas (por exemplo: tuberculose ou gestação).⁽⁶⁾

No atual estudo, a lamivudina e o tenofovir, prescritos para a primeira linha de tratamento do HIV, foram os fármacos mais prevalentes nos esquemas terapêuticos avaliados no Paraná. O efavirenz, que surge na sequência, é relacionado a reações neuropsiquiátricas,⁽⁹⁾ porém permanece como componente de esquema inicial para pacientes com resultados satisfatórios e boa tolerância a este fármaco.⁽¹⁰⁾ Também é indicado preferencialmente como esquema inicial para mulheres com possibilidade de engravidar.⁽⁶⁾ O efavirenz tem sido gradativamente substituído pelo dolutegravir, o mais recente antirretroviral incorporado no SUS.⁽¹⁰⁾ Esta troca é recomendada, devido à maior supressão viral, menor probabilidade de resistência, maior recuperação do sistema imune, dose única diária e poucas reações adversas atribuídas ao dolutegravir.⁽¹¹⁻¹³⁾

O ritonavir, embora apareça com expressiva percentagem nos esquemas do Paraná, deve ser desconsiderado como fármaco isolado, por ser apenas um potencializador farmacocinético.^(14,15)

No Paraná, alguns fármacos ganharam destaque em esquemas de segunda e terceira linhas de tratamento da infecção pelo HIV. O atazanavir se apresenta como fármaco prioritário para casos de falhas na primeira linha de tratamento, possivelmente por apresentar a vantagem de ser o único IP utilizado em dose única diária, permitindo melhor adesão à terapia.⁽⁶⁾ O dorunavir foi o fármaco mais prevalente na terceira linha e compõe a escolha de resgate após múltiplas falhas de terapia. Sua indicação deve ser autorizada após análise da Câmara Técnica de HIV.⁽¹⁰⁾

As prevalências de uso da enfuvirtida e do maraviroque foi baixa no Paraná, pois seus usos são restritos à

terceira linha de tratamento e em casos guiados por genotipagem. Além disso, a dispensação destes fármacos também é condicionada à aprovação da câmara técnica de HIV do estado.⁽¹⁰⁾

Como esperado, a primeira linha de tratamento abrange a maior parte da população em terapia no Paraná, porém contempla menor lista de esquemas prescritos. A situação se inverte na terceira linha de tratamento, pois existem poucos usuários para muitos esquemas prescritos. Este resultado é esperado, uma vez que os esquemas de primeira linha são bem definidos no PCDT e prescritos para pacientes sem uso prévio de antirretrovirais. Entretanto, os esquemas de terceira linha são indicados para pacientes já em uso de antirretrovirais, após sucessivos ajustes motivados por falhas na terapia, resistência viral e genotipagem. Consequentemente, costumam ser específicos para cada indivíduo, impactando na diversidade de esquemas prescritos e nas possíveis inconformidades com o PCDT.⁽⁶⁾

Na classificação das inconformidades identificadas em relação ao protocolo, obteve-se que praticamente metade (46,2%) dos esquemas de antirretrovirais identificados no estudo não estão previstos no PCDT, porém estes foram prescritos para somente 2,26% das pessoas em tratamento com antirretrovirais no Paraná.

O PCDT não prevê todas as opções de tratamento, cabendo ao profissional prescritor indicar o tratamento não previsto mais adequado quando necessário, considerando o histórico de usos prévios de antirretrovirais, mutações do HIV (resistência genotípica) e efetividade nos pacientes.⁽⁶⁾ Entretanto, algumas inconformidades encontradas são expressamente proibidas pelo PCDT vigente, podendo ocasionar falha de tratamento e resistência viral.⁽⁶⁾ Por exemplo, a monoterapia é caracterizada como a utilização de apenas um fármaco no tratamento de HIV e é fortemente contraindicada na terapia antirretroviral atual.⁽⁶⁾ Mesmo assim, esteve presente no tratamento de 161 usuários do estado. Importante ressaltar que, neste estudo, a associação IP/r foi considerada monoterapia. Tal monoterapia pode ser eficaz na supressão das cópias virais, porém favorece o desenvolvimento de mutações de resistência.⁽¹⁴⁾ A única exceção à monoterapia prevista no PCDT é para a prevenção da transmissão vertical do HIV, que recomenda o uso da zidovudina como monoterapia, indicada para gestantes em trabalho de parto.⁽¹²⁾ Entretanto, na base de dados do SICLOM, não há identificação específica para pacientes gestantes. Por não permitir confirmar se todas as monoterapias com zidovudina foram prescritas para gestantes, as indicações deste fármaco como monoterapia foram incluídas nas inconformidades, caracterizando-se como possível limitação do estudo.

A terapia dupla esteve presente em 26,1% das inconformidades e não é indicada no PCDT, pois é descrita como esquema de baixa barreira genética para mutações de resistência viral.⁽⁶⁾

O PCDT sugere esquemas triplos para primeira e segunda linhas. Porém, alguns esquemas triplos podem ser caracterizados como de baixa eficácia, por não serem efetivos para diminuir a carga viral.⁽⁶⁾ Os esquemas que não apresentavam a associação do ritonavir ao IP não são aceitos pelo PCDT.⁽⁶⁾ O ritonavir age inibindo a isoenzimas do citocromo P450 3A4, diminuindo o metabolismo do outro fármaco IP associado, potencializando, de maneira farmacocinética, a ação do segundo antirretroviral da mesma classe.⁽¹⁵⁾

A combinação de dois IP + ritonavir foi pouco prevalente no estudo. Entretanto, já foi previamente permitida em casos de resistência ampla a IP,⁽¹⁶⁾ não sendo mais recomendada na atualidade.⁽⁶⁾

A associação tripla de ITRN no esquema terapêutico também não é indicada e pode levar à resistência viral.⁽⁶⁾ Entretanto, a associação tripla de ITRN foi indicada para 136 pessoas cujo tratamento apresentou alguma inconformidade. No passado, esta foi uma opção de tratamento de pessoas coinfectadas com tuberculose.⁽¹⁶⁾ Outros estudos correlacionaram o triplo ITRN com maior probabilidade de mutação viral e consequente resistência do vírus.^(17,18)

A duplicidade terapêutica é caracterizada pela utilização de dose duplicada de um mesmo fármaco ao mesmo tempo, sendo considerado um tipo de erro na medicação⁽¹⁹⁾ relacionado ao aumento de reações adversas, sem aumento da eficácia.⁽²⁰⁾

O PCDT não define esquemas de terceira linha, pois são guiados por genotipagem. Os esquemas de terceira linha podem conter várias classes, incluindo as mais recentes, inibidor da CCR5 e o IF, conforme a cepa viral infectante em cada indivíduo.⁽⁶⁾ Por serem esquemas personalizados, apresentaram grande especificidade (em média duas pessoas por esquema). Nesta condição, foram identificados 17% dos esquemas não previsto no PCDT vigente.

A evolução das terapias antirretrovirais disponibilizadas pelo SUS é evidente. Os esforços concentrados no cuidado integral à pessoa vivendo com HIV no Brasil apresenta resultado positivo, pois o acesso ao medicamento antirretroviral correto, na dose correta e com boa adesão, impacta positivamente na qualidade de vida da população e reduz a transmissão do vírus.⁽²¹⁾

Os protocolos clínicos norteiam a escolha dos prescritores, porém não são amplos o suficiente para descrever toda a pluralidade de esquemas terapêuticos necessários. Apesar disto, é necessário ter cautela na indicação, pois algumas condutas na escolha medica-

mentosa podem acarretar em resistência viral e falha na terapia.

Este estudo contribui com o conhecimento dos fármacos antirretrovirais e esquemas em uso para controle da infecção pelo HIV no Paraná. Estudos semelhantes foram conduzidos previamente.^(22,23) Considerando que os protocolos e diretrizes terapêuticas são elaborados a partir de estudos clínicos e experiências bem-sucedidas, estima-se que as pessoas vivendo com HIV/AIDS atualmente em tratamento com antirretrovirais no Paraná têm à disposição fármacos capazes de lhes proporcionar sucesso terapêutico, sobretudo se aliados à adesão⁽¹⁵⁾ e ao bom acompanhamento ambulatorial.⁽²⁴⁾ Esta constatação tem ocorrido em estudo ainda em andamento sobre o sucesso virológico da terapia antirretroviral no Paraná e confirma a baixa replicação viral nos pacientes em tratamento.

CONCLUSÃO

No estado do Paraná, no período considerado neste estudo, predominaram os esquemas terapêuticos previstos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, os quais foram prescritos para quase todos os pacientes em tratamento com antirretrovirais no estado. Algumas inconformidades identificadas são expressamente proibidas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente, pois podem ocasionar falha de tratamento e resistência viral.

Chama atenção o fato de que a maioria das inconformidades ocorre nas duas primeiras linhas de tratamento. Isto é negativo para o sucesso terapêutico, pois eleva os riscos de necessidade de troca precoce de esquemas para opções mais danosas para a qualidade de vida do paciente, bem como mais onerosas para o sistema de saúde.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) e à Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA-PR).

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Brojan LE: <http://orcid.org/0000-0002-7409-3356>

Marca LM: <http://orcid.org/0000-0002-4241-2850>

Dias FA: <http://orcid.org/0000-0002-8210-1600>

Rattmann YD: <http://orcid.org/0000-0002-7132-0939>

REFERÊNCIAS

- Ortblad KF, Lozano R, Murray CJ. The burden of HIV: insights from the Global Burden of Disease Study 2010. *AIDS*. 2013;27(13):2003-17.
- Brasil. Lei n. 9313 de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS [Internet]. Presidência da República do Brasil. Brasília (DF); 1996 Nov 14 [citado 2019 Jul 17]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/9313.htm
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2018 [Internet]. Brasília (DF); 2018 [citado 2019 Jul 17]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>
- Lago RF, Costa NR. Dilemas da política de distribuição de medicamentos antirretrovirais no Brasil. *Ciênc Saúde Colet*. 2010;15(Supl 3):3529-40.
- Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, Condorelli F, Facciola A, Visalli G, D'Aleo F, et al. Investigational drugs in HIV: Pros and cons of entry and fusion inhibitors (Review). *Mol Med Rep*. 2019;19(3):1987-95. Review.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília (DF); 2017 [citado 2019 Jul 18]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
- Pugliese P, Joly V, Valentin MA, Cotte L, Huleux T, Allavena C, Reynes J, Poizot-Martin I, Bani-Sadr F, Cuzin L; Dat' AIDS group. Which antiretrovirals should be prescribed as first-line treatments? Changes over the past 10 years in France. *Med Mal Infect*. 2019;49(4):264-9.
- Tanaka H, Wada T, Takayama Y, Matsumoto K, Atsuda K, Satoh M. Evaluation of the efficacy and safety of changes in antiretroviral regimens for HIV-infected patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2014;17(3):316-23.
- Dalwadi DA, Ozuna L, Harvey BH, Viljoen M, Schetz JA. Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):684-711. Review.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota Informativa n. 007/2017 [Internet]. Brasília (DF); 2017 [citado 2019 Jul 18]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-0072017-ddahv-svs-ms>
- Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors as Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162775. Review.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais [Internet]. Brasília (DF); 2017 [citado 2019 Jul 18]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, Molina JM, Chas J, Durant J, Moreno S, Doroana M, Ait-Khaled M, Huang J, Min S, Song I, Vavro C, Nichols G, Yeo JM; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014;210(3):354-62.
- Cuzin L, Allavena C, Morlat P, Dellamonica P. Boosted protease inhibitor-based or nonnucleoside reverse transcriptase-based HAART: is there a best choice for antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients? *AIDS Rev*. 2008;10(4):205-11. Review.
- Boyd MA, Moore CL, Molina JM, Wood R, Madero JS, Wolff M, Ruxrungtham K, Lasso M, Renjifo B, Teppler H, Kelleher AD, Amin J, Emery S, Cooper DA; SECOND-LINE study group. Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: an exploratory analysis. *Lancet HIV*. 2015;2(2):e42-51.
- Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV [Internet]. Brasília; 2008 [citado 2019 Jul 18]. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2007/recomendacoes-para-terapia-antirretroviral-em-adultos-infectados-pelo-hiv-2008>
- Barnas D, Koontz D, Bazmi H, Bixby C, Jemsek J, Mellors JW. Clonal resistance analyses of HIV-1 after failure of therapy with didanosine, lamivudine, and tenofovir. *Antivir Ther*. 2010;15(3):437-41.
- Ribaudo HJ, Kuritzkes DR, Gulick RM. A comparison of three initial antiretroviral AIDS regimens. *N Engl J Med*. 2007;357(10):1056-7.

19. Otero López MJ, Castaño Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Jané C, Támes Alonso MJ, Sánchez Muñoz T; Ruiz-Jarabo 2000 Work Group. [Updated classification for medication errors by the Ruiz-Jarabo 2000 Group]. *Fam Hosp*. 2008;32(1):38-52. Spanish.
20. Lyell D, Magrabi F, Coiera E. Reduced Verification Of Medication Alerts Increases Prescribing Errors. *Appl Clin Inform*. 2019;10(1):66-76.
21. Kilmarx PH, Mutasa-Apollo T. Patching a leaky pipe: the cascade of HIV care. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(1):59-64. Review.
22. Dharan NJ, Radovich T, Che S, Petoumenos K, Juneja P, Law M, et al. HIV treatment regimens and adherence to national guidelines in Australia: an analysis of dispensing data from the Australian pharmaceutical benefits scheme. *BMC Public Health*. 2019;19(1):13.
23. Lima-Dellamora EC, Caetano R, Osorio-de-Castro CG. Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro. *Ciênc Saúde Colet*. 2012;17(9):2387-96.
24. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, Justice A, Kirk G, Klein MB, Korthuis PT, Martin J, Napravnik S, Rourke SB, Sterling TR, Silverberg MJ, Deeks S, Jacobson LP, Bosch RJ, Kitahata MM, Goedert JJ, Moore R, Gange SJ; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8(12):e81355.