

Artigo Original

Open Access

# Potenciais interações medicamentosas entre pessoas que vivem com HIV em uso de antirretrovirais em Belo Horizonte, Brasil

**Alícia Moreira COSTA<sup>1</sup>** , **Raissa Carolina CÂNDIDO<sup>2</sup>** , **Letícia Penna BRAGA<sup>2</sup>** , **Cássia Pinto MENDICINO<sup>3</sup>** ,  
**Cristiane Aparecida MENEZES-DE-PÁDUA<sup>2</sup>** 

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; <sup>2</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; <sup>3</sup>Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Autor correspondente: Costa AM, aliciaamcosta@gmail.com

Submetido em: 13-06-2024 Reapresentado em: 11-09-2024 Aceito em: 12-09-2024

Revisão por pares duplo-cego

## Resumo

**Objetivo:** Caracterizar o perfil de uso de medicamentos e avaliar os fatores associados às interações medicamentosas potenciais (IM) graves e contraindicadas da farmacoterapia de pessoas que vivem com HIV (PVHIV). **Método:** Trata-se de um estudo transversal, compreendendo dois momentos da trajetória do tratamento de PVHIV - baseline e reavaliação. Variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas foram obtidas em prontuários médicos e entrevistas. Os medicamentos utilizados foram classificados utilizando o sistema Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) e as IM potenciais foram identificadas e classificadas de acordo com a gravidade e qualidade da documentação por meio do Micromedex®. Foram realizadas análises descritivas para caracterização das variáveis selecionadas e empregou-se o método da regressão logística para análises univariada e multivariada. **Resultados:** No baseline (n=247), a idade média foi de 36,8 anos, sendo 60,3% do sexo masculino. IM potenciais foram detectadas em 84,2% dos participantes. Na reavaliação (n=100), a idade média foi de 53,0 anos, com maioria dos indivíduos do sexo masculino (54,0%). IM potenciais foram observadas em 63,8% dos participantes. Houve redução na proporção de anti-infecciosos e aumento de medicamentos do aparelho cardiovascular, comparando-se o baseline e a reavaliação. O número de medicamentos (> 3) e o esquema antirretroviral se mantiveram associados à ocorrência de IM potenciais graves e contraindicadas. **Conclusão:** O perfil de medicamentos utilizados refletiu o padrão de distribuição das doenças mais prevalentes nos períodos avaliados. Houve redução da média de medicamentos utilizados e, conseqüentemente, a redução da quantidade de IM nos dois momentos, incluindo aquelas de maior gravidade.

**Palavras-chave:** interação medicamentosa; terapia antirretroviral; HIV; polifarmácia.

## Potential drug interactions among people living with HIV on antiretroviral therapy in Belo Horizonte, Brazil

## Abstract

**Objective:** To characterize the medication use profile and evaluate the factors associated with serious and contraindicated potential drug-drug interactions (DDIs) in pharmacotherapy of people living with HIV (PLHIV). **Method:** This is a cross-sectional study, comprising two moments in the trajectory of PLHIV treatment - baseline and reevaluation. Sociodemographic, clinical and therapeutic variables were obtained from medical records and interviews. The medications used were classified using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system and potential DDIs were identified and classified according to the severity and quality of documentation using Micromedex®. Descriptive analyses were carried out to characterize the selected variables and the logistic regression method was used for univariate and multivariate analyses. **Results:** At baseline (n=247), the mean age was 36.8 years, with 60.3% being male. Potential DDIs were observed in 84.2% of participants. Upon the reevaluation (n=100), the mean age was 53.0 years, with a male majority (54.0%). Potential DDIs were observed in 63.8% of participants. There was a reduction in the proportion of anti-infectives and an increase in cardiovascular medications, when comparing the baseline and reevaluation. The number of medications (> 3) and the antiretroviral regimen remained associated with the occurrence of potential serious and contraindicated DDIs. **Conclusion:** The profile of medications used reflected the pattern of the most prevalent diseases in the periods evaluated. There was a reduction in the mean number of medications used and, consequently, a reduction in the number of DDIs at both moments, including those of greater severity.

**Keywords:** drug-drug interaction; antiretroviral therapy; HIV; polypharmacy.



## Introdução

Atualmente, a terapia antirretroviral (TARV) é indicada no Brasil para início de tratamento imediato de pessoas que vivem com HIV (PVHIV) independente da carga viral ou do estado clínico do indivíduo<sup>1</sup>. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) mais recentes se diferem dos protocolos anteriores publicados na década de 2000, cuja recomendação era acompanhar a depleção da contagem de células T-CD4, a fim de identificar o melhor momento para iniciar o tratamento, minimizando a exposição aos efeitos adversos da TARV<sup>1-3</sup>.

A TARV reduz a replicação viral e, como consequência, a depleção das células infectadas, por isso, o tratamento imediato é uma importante estratégia para reduzir a mortalidade associada ao HIV e o desenvolvimento de novas infecções<sup>4,5</sup>. O indivíduo em uso de TARV e com carga viral indetectável por pelo menos seis meses apresenta o risco de transmissão viral reduzido de forma significativa<sup>1</sup>, podendo ser até nulo<sup>6,7</sup>.

A ampliação do acesso à TARV desempenhou papel crucial no aumento da expectativa de vida das PVHIV<sup>8-11</sup>. Como consequência, observou-se uma alteração do padrão de morbimortalidade, caracterizado pela redução da incidência e prevalência de doenças transmissíveis (e.g. doenças oportunistas), e um aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão, dislipidemias e diabetes<sup>12-14</sup>.

Nesse sentido, o perfil de utilização de medicamentos por PVHIV também se modificou. Enquanto no início do tratamento antirretroviral os anti-infecciosos compunham uma parcela significativa, atualmente, observa-se uma predominância de medicamentos voltados para o tratamento de doenças crônicas não transmissíveis relacionadas ao envelhecimento. Assim, medicamentos utilizados para tratar comorbidades associadas somado à necessidade do uso ininterrupto da TARV ainda resultam na exposição à polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos)<sup>15</sup>. Este cenário favorece a ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas (IM)<sup>16</sup>.

As IM são causadas quando um medicamento interfere nas ações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas de outro. Nesse contexto, quando uma IM ocorre, pode haver alteração na concentração plasmática da TARV ou do medicamento concomitante, o que pode comprometer a efetividade terapêutica ou elevar o risco de toxicidade<sup>17</sup>. Além disso, as IM podem levar à resistência da TARV<sup>1,18</sup> e aumentar a complexidade do manejo clínico, especialmente em pacientes em polifarmácia. Os eventos indesejados relacionados ao uso de medicamentos podem levar à redução da adesão ao tratamento quando resultam em danos ao paciente<sup>19-21</sup>.

Assim, mais estudos sobre a utilização de medicamentos pelas PVHIV são necessários para compreender o perfil de medicamentos e descrever os efeitos de IM potenciais. Este trabalho é relevante pois analisa os perfis farmacoterapêuticos dos pacientes em dois momentos, o que é fundamental para destacar a evolução do tratamento e suas respectivas mudanças em relação ao tipo de IM apresentadas. A partir dessas análises, é possível desenvolver planos de cuidados mais eficazes, levando à melhor gestão do tratamento e à melhoria da qualidade de vida dessas pessoas.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil de uso de medicamentos e avaliar os fatores associados às IM graves e contraindicadas da farmacoterapia de PVHIV em Belo Horizonte, Brasil.

## Métodos

### Desenho e População do Estudo

O estudo compreende duas análises transversais incluindo dois momentos distintos da trajetória de tratamento de PVHIV (denominados *baseline* e reavaliação)<sup>14,22</sup> vinculadas a serviços públicos de referência ao HIV em Belo Horizonte, Minas Gerais (Figura 1).

O primeiro momento compreende o início da TARV (primeiro ano da 1ª prescrição - *baseline*), cujos dados fazem parte de uma coorte histórica de PVHIV atendidos em três serviços de referência: Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infectoparasitárias - CTR/DIP Orestes Diniz, Hospital Eduardo de Menezes - HEM/Fundação Hospitalar de Minas Gerais - FHEMIG e do Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte - SMSA/BH. Foram incluídas as PVHIV maiores de 18 anos que iniciaram a TARV entre 2001 e 2005<sup>22</sup>.

No segundo momento (reavaliação), apenas os participantes do CTR/DIP Orestes Diniz foram convidados para participar do estudo<sup>14</sup>, correspondendo a aproximadamente 80% dos participantes do *baseline*. A inclusão deste único centro justifica-se pela impossibilidade de se obter uma representatividade de PVHIV que se mantiveram vinculados a estes serviços, além da dificuldade logística no seu recrutamento. Participantes vinculados ao serviço de saúde, mas que não estavam em TARV foram excluídos.

No presente trabalho são utilizados dados de dois estudos prévios<sup>14, 22</sup> aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (número CAAE 0017.0.438.203-11 e 627.10316.8.0000.5149) e dos serviços participantes<sup>14</sup>.

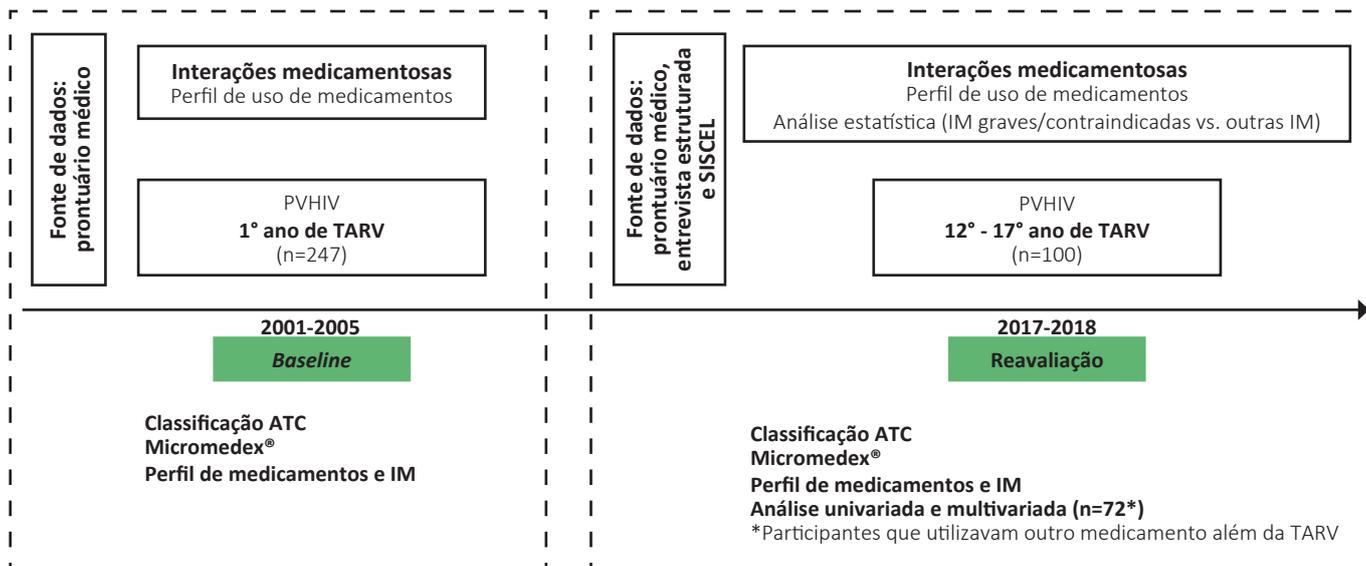
### Coleta de Dados

No *baseline* foram coletados dados sobre sexo, idade, estado civil, esquema de TARV em uso, medicamentos utilizados além da TARV, contagem de linfócitos T-CD4 e carga viral por meio da revisão de prontuários médicos (Figura 1). Os dados sobre medicamentos foram obtidos a partir das consultas médicas registradas em prontuário durante os primeiros 12 meses de uso da TARV. A coleta de dados compreendeu o período de novembro de 2012 a setembro de 2013<sup>22</sup>.

Na reavaliação, os dados foram obtidos por meio de entrevistas estruturadas face-a-face e complementadas com as informações coletadas em prontuários médicos no período de setembro de 2017 a abril de 2018 (Figura 1). Foram coletados dados sobre sexo, idade, estado civil, esquema de TARV em uso, medicamentos utilizados além da TARV, contagem de linfócitos T-CD4, carga viral e consumo de álcool e tabaco. Os exames laboratoriais com mais data próxima à entrevista foram obtidos do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), cujo acesso foi concedido aos pesquisadores pelo serviço de saúde. As informações sobre medicamentos foram coletadas estabelecendo-se como referência as datas das consultas médicas registradas em prontuário e referem-se aos últimos doze meses anteriores à entrevista (12 a 17 anos após a primeira prescrição de TARV<sup>14</sup>).

O recrutamento dos participantes na reavaliação foi realizado no momento da consulta ou da dispensação de antirretrovirais por meio de profissionais devidamente treinados para realizar a abordagem. O estudo era apresentado aos pacientes da reavaliação e, em seguida, era realizado o convite para participar da pesquisa.

**Figura 1.** Representação esquemática do estudo nos dois períodos.



ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; IM: interações medicamentosas; PVHIV: pessoas vivendo com HIV; SISCEL: sistema de controle de exames laboratoriais; TARV: terapia antirretroviral. Elaborada pelos autores, 2024.

Em caso de aceite, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) era assinado por ambos. O programa *Questionnaire Development System* (QDS, versão 2.6.1.1) foi utilizado na coleta dos dados por meio da aplicação de um questionário estruturado, que foi organizado em banco de dados (Excel®).

### Análise de Dados

A caracterização do perfil de medicamentos não antirretrovirais foi realizada utilizando o primeiro nível da classificação Anatomical Therapeutic Chemical- ATC<sup>23</sup>. O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar as classes de medicamentos nos dois momentos do estudo, considerando o nível de significância de 5%.

O software *Micromedex*® foi utilizado para identificação e análise de IM potenciais entre TARV e outros medicamentos não antirretrovirais (IM potenciais entre não antirretrovirais e não antirretrovirais também foram consideradas).

O *Micromedex*® analisa as interações medicamentosas e as classifica de acordo com o potencial de gravidade e a qualidade da documentação disponível. Apenas as IM classificadas em contraindicadas (interação em que os fármacos não devem ser usados concomitantemente) ou graves (interação que pode ser fatal ou necessitar de intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves) e com documentação excelente ou boa foram descritas<sup>24</sup>.

As análises descritivas foram realizadas para caracterizar a população nos dois momentos- *baseline* e reavaliação, por meio de frequências absolutas e relativas, médias e desvio padrão, quando aplicável. A TARV foi excluída dos cálculos de média de medicamentos utilizados por pessoa para que seja possível visualizar a quantidade de outros medicamentos em uso além do esquema de TARV.

Foram realizadas análises univariada e multivariada, por meio do método de regressão logística binária, para comparar participantes com pelo menos uma IM potencial contraindicada ou grave (com documentação excelente ou boa) com aqueles com IM leves e moderadas ou sem registro de IM (desfecho) em relação às variáveis selecionadas. Optou-se por analisar apenas o momento

da reavaliação, pois este período corresponde ao cenário da farmacoterapia de PVHIV no Brasil à época do estudo. Para fins de análise, a idade foi estratificada utilizando-se como ponto de corte a mediana da variável (50 anos) no momento da reavaliação.

A análise multivariada foi realizada a partir do modelo cheio, contendo todas as variáveis com valor-p  $\leq 0,20$  na análise univariada, seguindo-se com a deleção gradual de variáveis com maiores valor-p até a obtenção do modelo final (stepwise backward). As variáveis que apresentaram valor-p  $\leq 0,10$  permaneceram no modelo final. A magnitude das associações foi estimada por meio do odds ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

As análises foram realizadas no Statistical Analysis System - SAS versão 9.4.

### Resultados

No *baseline* foram incluídos 247 participantes, com média de idade de 36,8 anos (desvio padrão  $\pm 9,8$  anos). Mais da metade dos participantes possuía menos de 50 anos (91,9%), era do sexo masculino 60,3%, solteiro, divorciado ou viúvo (59,5%). A maioria (52,6%) utilizava esquemas de TARV contendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo e um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleotídeo (2 ITRN + 1 ITRNN). O esquema mais utilizado (36,4%) era composto por zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFZ) ou nevirapina (NVP). Além disso, os dados sobre as contagens de células indicaram que 72,5% dos pacientes possuía linfócitos T-CD4 abaixo de 350 células/ $\mu$ L (desvio padrão  $\pm 143$  células/ $\mu$ L) e 66,4% apresentou carga viral detectável (acima de 40 cópias/mL; desvio padrão  $\pm 301850$  cópias/mL) (Tabela 1).

No total, foram localizadas e incluídas 100 PVHIV na reavaliação. As outras 147 pessoas do *baseline* não participaram do estudo por motivos diversos: óbito, mudança de domicílio/realizar tratamento em outro serviço público de referência e ausência de contato e recusa em participar da pesquisa. Todas as PVHIV localizadas estavam em uso de TARV.

**Tabela 1.** Análise descritiva da população vivendo com HIV em momentos distintos do tratamento antirretroviral, Belo Horizonte, Minas Gerais.

Variáveis		Baseline <sup>1</sup> n=247 (%)	Reavaliação <sup>2</sup> n=100 (%)
Sexo	masculino	149 (60,3)	54 (54,0)
	feminino	98 (39,7)	46 (46,0)
Idade (anos)	18 a 30	79 (32,0)	0 (0)
	31 a 40	89 (36,0)	9 (9,0)
	41 a 50	59 (23,9)	41 (41,0)
	51 a 60	14 (5,7)	26 (26,0)
	61 a 70	6 (2,4)	19 (19,0)
	> 71	0 (0)	5 (5,0)
Consumo de álcool	sim	-	45 (62,5)
	não	-	23 (31,9)
	não identificado	-	4 (5,6)
Consumo de tabaco	sim	-	37 (51,4)
	não	-	31 (43,1)
	não identificado	-	4 (5,5)
Estado civil	solteiro/divorciado/viúvo	147 (59,5)	54 (54,0)
	casado/união estável	85 (34,4)	35 (35,0)
	não identificado	15 (6,1)	11 (11,0)
Esquema TARV	TDF + 3TC + EFZ	0 (0)	28 (28,0)
	ATV + TDF + 3TC + RTV	0 (0)	19 (19,0)
	AZT + 3TC + NVP	38 (15,4)	11 (11,0)
	AZT + 3TC + EFZ	52 (21,0)	7 (7,0)
	TDF + 3TC + NVP	0 (0)	6 (6,0)
	outros	157 (63,6)	23 (23,0)
	não identificado	0 (0)	6 (6,0)
Classificação TARV	2 ITRN + 1 ITRNN	130 (52,6)	55 (55,0)
	2 ITRN + 1 IP/2 IP	106 (42,9)	35 (35,0)
	outros	11 (4,5)	4 (4,0)
	não identificado	0 (0)	6 (6,0)
CD4 (cells/ $\mu$ L)	$\leq$ 350	179 (72,5)	7 (7,0)
	> 350	31 (12,5)	84 (84,0)
	não identificado	37 (15)	9 (9,0)
Carga Viral (cópia/mL)	indetectável	5 (2)	71 (71,0)
	detectável	164 (66,4)	22 (22,0)
	não identificado	78 (31,6)	7 (7,0)

<sup>1</sup>Baseline: Ano da primeira prescrição de TARV, que ocorreu entre 2001 a 2005. <sup>2</sup>Reavaliação: Reavaliação dos participantes, que ocorreu entre 2017 a 2018. <sup>3</sup>maior que 40 cópias/mL. ATV/r: atazanavir potencializado com ritonavir; AZT: zidovudina; EFZ: efavirenz; IP: inibidor de protease; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; NVP: nevirapina; TARV: terapia antirretroviral; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina. Elaborada pelos autores, 2024.

O tempo médio entre o baseline e a reavaliação foi de aproximadamente 15,5 (desvio padrão  $\pm$  1,3 anos) anos. A média de idade dos participantes (n=100) foi 53,0 anos (desvio padrão  $\pm$  9,3 anos), sendo que 50,0% possuía idade superior a 50,0 anos, 54,0% era do sexo masculino e 54,0% solteiro, divorciado ou viúvo. O uso de álcool foi relatado por 45,0% e o uso de tabaco por 37,0% dos participantes. A maioria dos participantes utilizava esquemas classificados como 2 ITRN + 1 ITRNN (53,0%) e a combinação de ITRN mais frequente dentre todos os esquemas foi a de TDF + 3TC (53,0%). A contagem de células T-CD4 estava acima de 350 células/ $\mu$ L em 84,0% dos participantes (desvio padrão  $\pm$  359 células/ $\mu$ L) e 71,0% dos participantes apresentaram carga viral indetectável (abaixo de 40 cópias/mL; desvio padrão  $\pm$  37063 cópias/mL) (Tabela 1). Os dados faltantes foram devido à ausência ou ilegitimidade de informações nos prontuários médicos, exames não realizados e/ou não comparecimento à entrevista.

No baseline, foram contabilizados 1395 medicamentos prescritos além da TARV. No entanto, 3,7% (n=52) não foram identificados por estarem registrados utilizando siglas (ex. DMF) ou devido à ausência do nome do princípio ativo, identificando apenas a classe (ex. antibiótico). Os medicamentos identificados (n=1343) resultaram em uma média de 7,3 medicamentos utilizados por participante (desvio padrão  $\pm$  4,1 medicamentos) durante os 12 meses após o início da TARV. Não foi possível atribuir código ATC para 22,2% (n=310) dos medicamentos devido à ausência do registro da forma farmacêutica (aciclovir, cetoconazol e dexametasona). Assim, 74,1% (n=1033) dos medicamentos utilizados no primeiro ano de TARV foram classificados para a caracterização do perfil terapêutico nesse período.

Na reavaliação, foram contabilizados 225 medicamentos, dentre os quais 2,2% (n=5) não foram identificados por ausência do nome do princípio ativo (ex.: "corticoide tóxico"). Os medicamentos identificados (n=220) resultaram em uma média de aproximadamente 3,0 medicamentos utilizados por participante (desvio padrão  $\pm$  2,1 medicamentos), não considerando o esquema de TARV no período de 12 meses anteriores à entrevista. Não foi possível atribuir a classificação para 10,7% (n=24) dos medicamentos devido à ausência da forma farmacêutica ou pelo medicamento não existir na ATC como "ácido kojico". No total, 87,1% (n=196) medicamentos foram identificados e classificados nesse período.

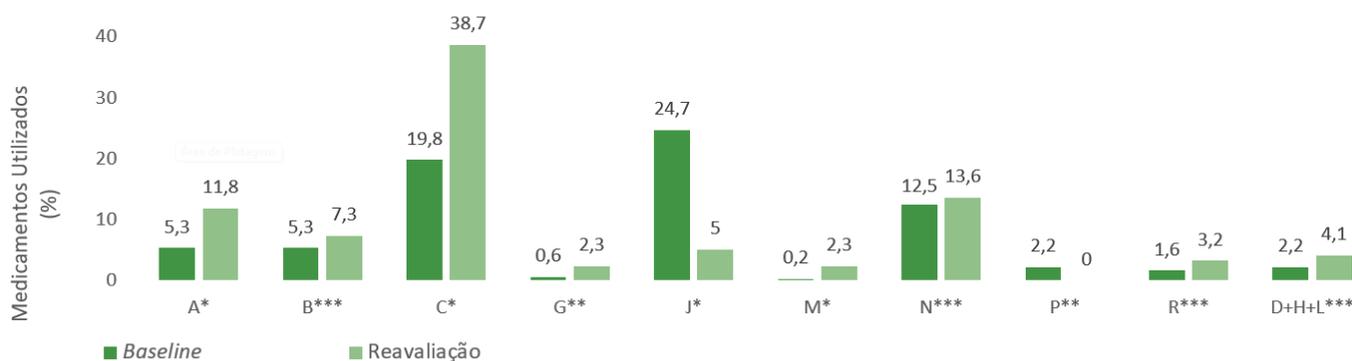
No *baseline*, o uso de medicamentos classificados pela ATC como "Anti-infecciosos para uso sistêmico" sofreu considerável redução de 24,7% para 5,0% (p<0.05) quando os participantes foram reavaliados. Em contrapartida, medicamentos classificados em "Sistema cardiovascular" tiveram seu uso aumentado, passando de 19,8% para 38,7% (p<0,05) e os medicamentos classificados em "Sistema digestivo e metabolismo" passaram de 5,3% para 11,8% (p<0,05). As demais classes de medicamentos são apresentadas na Figura 2.

Do total de participantes do *baseline* (n=247), 184 (74,5%) utilizavam pelo menos um medicamento além da TARV. Deste grupo, 155 (84,2%) PVHIV apresentaram IM potenciais e 29 (15,8%) sem registro de interação potencial. Os participantes que apresentaram IM contraindicadas ou graves correspondem a 16,8% (n=31). No total, foram identificadas 893 IM potenciais entre antirretrovirais e não antirretrovirais e excluindo as repetições encontrou-se 265 IM potenciais diferentes. As IM classificadas como contraindicadas ou graves e com documentação de literatura excelente ou boa foram listadas na Tabela 2.

No grupo da reavaliação (n=100), 72 (72,0%) participantes faziam uso de outros medicamentos além da TARV, sendo 46 (63,8%) participantes com IM potenciais e 26 (36,1%) sem registro de interação potencial. Os participantes que apresentaram IM contraindicadas ou graves correspondem a 30,6% (n=22). Um total de 141 IM potenciais foi encontrado e, excluindo as repetições, encontrou-se 89 IM potenciais diferentes. As IM classificadas como contraindicadas ou graves e com documentação de literatura excelente ou boa foram listadas na Tabela 2.

Na população reavaliada, a análise univariada apontou que fatores como usar mais de três medicamentos além da TARV, utilizar os antirretrovirais TDF + 3TC + EFZ ou utilizar esquemas de TARV contendo 2 ITRN + 1 ITRNN demonstraram-se estatisticamente associados (p<0,05) com a ocorrência de IM potenciais graves ou contraindicadas na análise univariada. Na análise multivariada, as variáveis esquema de TARV e número de medicamentos utilizados além da TARV foram inseridas separadamente no modelo, de forma que o uso de três medicamentos além da TARV manteve-se estatisticamente associado com a ocorrência de IM potenciais contraindicadas ou graves com documentação excelente ou boa (Tabela 3).

**Figura 2.** Primeiro nível da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* de medicamentos utilizados pelas pessoas vivendo com HIV, comparando o uso em dois momentos distintos do tratamento antirretroviral, em Belo Horizonte.



A: Aparelho digestivo e metabolismo, B: Sangue e órgãos hematopoiéticos, C: Aparelho cardiovascular, D: Medicamentos dermatológicos, G: Aparelho geniturinário e hormônios sexuais, H: Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas, J: Anti-infecciosos para uso sistêmico, L: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M: Sistema musculoesquelético, N: Sistema nervoso, P: Antiparasitários, R: Aparelho respiratório. \*p<0,001, \*\*p<0,05, \*\*\*p>0,05. Elaborada pelos autores, 2024.

**Tabela 2.** Frequência e efeitos das interações medicamentosas potenciais contraindicadas ou graves e com documentação de literatura excelente ou boas identificadas no *baseline* e na reavaliação. (Continua)

Interações medicamentosas <sup>1</sup> - <i>baseline</i>	n	Efeitos
<b>Interações contraindicadas - documentação excelente</b>		
lopinavir + ritonavir e carbamazepina	4	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da carbamazepina e redução da exposição ao ritonavir.
lopinavir + ritonavir e rifampicina	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do ritonavir.
nelfinavir e sinvastatina	1	Pode ocorrer o aumento no risco de ocorrer miopatia e rhabdomiólise.
saquinavir e rifampicina	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade e efetividade do saquinavir.
<b>Interações graves - documentação excelente</b>		
efavirenz e cetoconazol	6	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do cetoconazol e aumento no risco de prolongar o intervalo QT.
nevirapina e fluconazol	4	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da nevirapina.
nevirapina e rifampicina	3	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade e perda da efetividade da nevirapina.
efavirenz e claritromicina	2	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade da claritromicina, aumento da biodisponibilidade do efavirenz e aumento no risco de prolongar o intervalo QT.
lopinavir + ritonavir e pravastatina sódica	3	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da pravastatina sódica.
efavirenz e etinilestradiol + levonorgestrel	1	Pode ocorrer na redução da biodisponibilidade e da concentração plasmática do levonorgestrel.
lopinavir + ritonavir e omeprazol	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do omeprazol.
nelfinavir e omeprazol	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade e do efeito terapêutico do nelfinavir.
ritonavir e cetoconazol	1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade do cetoconazol ou do ritonavir e aumento do risco de prolongar o intervalo QT.
<b>Interações contraindicadas - documentação boa</b>		
nelfinavir e cloridrato de amiodarona	3	Pode ocorrer aumento do risco de ocorrer toxicidade pela amiodarona (hipotensão, bradicardia e parada sinusal).
ritonavir e rifampicina	2	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do ritonavir.
lopinavir + ritonavir e rifampicina	1	Pode ocorrer diminuição da biodisponibilidade do ritonavir.
<b>Interações graves - documentação boa</b>		
nevirapina e cetoconazol	7	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do cetoconazol.
nevirapina e nifedipino	6	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do nifedipino.
zidovudina e claritromicina	6	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do ritonavir.
zidovudina e dapsona	6	Pode ocorrer toxicidade hematológica (neutropenia).
zidovudina e pirazinamida	5	Pode ocorrer redução da efetividade da pirazinamida.
sulfato de indinavir e carbamazepina	4	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do indinavir e aumento do risco de falha da TARV.
sulfato de indinavir e cetoconazol	4	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do indinavir ou do cetoconazol.
lopinavir + ritonavir e fenitoína	3	Pode ocorrer diminuição da biodisponibilidade do lopinavir.
zidovudina e ribavirina	2	Pode ocorrer redução da efetividade da zidovudina, descompensação hepática e aumento do risco de toxicidade hepática.
efavirenz e nifedipino	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do nifedipino.
lopinavir + ritonavir e carbamazepina	1	Pode ocorrer diminuição da biodisponibilidade do lopinavir e aumento da biodisponibilidade da carbamazepina.

**Tabela 2.** Frequência e efeitos das interações medicamentosas potenciais contraindicadas ou graves e com documentação de literatura excelente ou boas identificadas no *baseline* e na reavaliação. (Continua)

Interações medicamentosas <sup>2</sup> - <i>baseline</i>	n	Efeitos
<b>Interações contraindicadas - documentação excelente</b>		
cloridrato de metadona e fluconazol	1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade do cloridrato de metadona e aumento no risco de prolongar o intervalo QT.
<b>Interações graves - documentação excelente</b>		
cloridrato de amiodarona e digoxina	3	Pode ocorrer toxicidade causada pela digoxina (náuseas, vômitos e arritmias cardíacas).
captopril e losartana potássica	2	Pode ocorrer aumento do risco de eventos adversos (hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal e lesão renal aguda).
carbamazepina e fenitoína	2	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade da fenitoína ou da carbamazepina.
cloridrato de amitriptilina e diclofenaco	2	Pode resultar no aumento do risco de sangramento.
digoxina e hidroclorotiazida	2	Pode ocorrer toxicidade causada pela digoxina (náuseas, vômitos e arritmias cardíacas)
amilorida + hidroclorotiazida e digoxina	1	Pode ocorrer toxicidade causada pela digoxina (náuseas, vômitos e arritmias cardíacas)
besilato de anlodipino e claritromicina	1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade do besilato de anlodipino.
carbamazepina e claritromicina	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade da claritromicina e aumento da biodisponibilidade da carbamazepina.
cloridrato de amitriptilina e dipirona	1	Pode ocorrer no aumento do risco de sangramento.
mebendazol e metronidazol	1	Pode ocorrer aumento do risco da Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.
<b>Interações contraindicadas - documentação boa</b>		
claritromicina e fluconazol	1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da claritromicina e aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, parada cardíaca e “torsades de points”).
<b>Interações graves - documentação boa</b>		
captopril e digoxina	8	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade de digoxina.
cloridrato de amitriptilina e sulfametoxazol + trimetropina	6	Pode ocorrer aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, parada cardíaca e “torsades de points”).
pirimetamina e sulfametoxazol + trimetropina	6	Pode ocorrer aumento do risco de anemia mieloblástica e pancitopenia.
isoniazida e rifampicina	5	Pode ocorrer hepatotoxicidade.
pirazinamida e rifampicina	5	Pode ocorrer em lesão hepática grave.
carbamazepina e clonazepam	3	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do clonazepam.
cloridrato de amitriptilina e fluconazol	3	Pode ocorrer aumento do risco de toxicidade por amitriptilina e aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, parada cardíaca e “torsades de points”).
digoxina e espironolactona	3	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da espironolactona.
digoxina e sulfametoxazol + trimetropina	3	Pode ocorrer aumento do risco de toxicidade por digoxina.
captopril e espironolactona	2	Pode ocorrer hipercalemia.
captopril e cloridrato de amilorida	1	Pode ocorrer hipercalemia.
carbamazepina e tioridazina	1	Pode ocorrer formação de precipitado.
cetoconazol e cimetidina	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade ao cetoconazol.
cetoconazol e fenitoína	1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da fenitoína e redução da biodisponibilidade do cetoconazol.
cetoconazol e rifampicina	1	Pode ocorrer redução da efetividade do cetoconazol e da rifampicina.
cloridrato de fluoxetina e heparina sódica	1	Pode ocorrer aumento do risco de sangramento.
cloridrato de nortriptilina e sulfametoxazol + trimetropina	1	Pode ocorrer aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, parada cardíaca e “torsades de points”).
cloridrato de ranitidina e cetoconazol	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do cetoconazol.
colchicina e sinvastatina	1	Pode ocorrer aumento do risco de miopatia e rabdomiólise.
diazepam e fenobarbital	1	Pode ocorrer depressão respiratória aditiva.
fenitoína e rifampicina	1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade da fenitoína ou da rifampicina.
haloperidol e lítio	1	Pode ocorrer fraqueza, discinesias, aumento dos sintomas extrapiramidais, encefalopatia e dano cerebral.
<b>Interações medicamentosas<sup>1</sup> - reavaliação</b>		
<b>Interações contraindicadas - documentação excelente</b>		
ritonavir e carbamazepina	1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da carbamazepina e diminuição da biodisponibilidade do ritonavir.
<b>Interações graves - documentação excelente</b>		
lopinavir + ritonavir e atorvastatina cálcica	3	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da atorvastatina com risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.
ritonavir e omeprazol	3	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do omeprazol.
lopinavir + ritonavir e pravastatina	3	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da pravastatina.
ritonavir e cloridrato de fluoxetina	2	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da fluoxetina e aumento do risco do prolongamento do intervalo QT.
darunavir e losartana potássica	1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da pravastatina.
tenofovir e ácido acetilsalicílico	1	Pode ocorrer aumento do risco de lesão renal aguda.

**Tabela 2.** Frequência e efeitos das interações medicamentosas potenciais contraindicadas ou graves e com documentação de literatura excelente ou boas identificadas no *baseline* e na reavaliação. (Conclusão)

Interações medicamentosas <sup>1</sup> - reavaliação		n	Efeitos
<b>Interações contraindicadas - documentação boa</b>			
atazanavir + ritonavir e sinvastatina		7	Pode ocorrer aumento do risco de toxicidade por sinvastatina, miopatia e rabdomiólise.
<b>Interações graves - documentação boa</b>			
ritonavir e besilato de anlodipino		3	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade ao anlodipino.
efavirenz e nifedipino		1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade do nifedipino.
Interações medicamentosas <sup>2</sup> - reavaliação		n	Efeitos
<b>Interações contraindicadas - documentação excelente</b>			
genfibrozila e sinvastatina		1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da sinvastatina e aumento do risco de miopatia e rabdomiólise.
<b>Interações graves - documentação excelente</b>			
captopril e losartana potássica		1	Pode ocorrer aumento do risco de eventos adversos como hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal e falência renal aguda.
digoxina e hidroclorotiazida		1	Pode ocorrer toxicidade causada pela digoxina (náuseas, vômitos e arritmias cardíacas)
maleato de enalapril e losartana potássica		1	Pode ocorrer aumento do risco de eventos adversos como hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal e falência renal aguda.
cloridrato de fluoxetina e ibuprofeno		1	Pode ocorrer aumento do risco de sangramento.
cloridrato de amitriptilina e ibuprofeno		1	Pode ocorrer aumento do risco de sangramento.
<b>Interações graves - documentação boa</b>			
hidroclorotiazida e ácido acetilsalicílico		3	Pode ocorrer redução da efetividade do diurético e possível nefrotoxicidade.
furosemida e ácido acetilsalicílico		2	Pode ocorrer redução da efetividade do diurético e possível nefrotoxicidade.
besilato de anlodipino e sinvastatina		1	Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da sinvastatina e aumento do risco de miopatia e rabdomiólise.
atenolol e cloridrato de verapamil		1	Pode ocorrer hipotensão e bradicardia.
azitromicina e sinvastatina		1	Pode ocorrer aumento do risco de rabdomiólise.
carbamazepina e sinvastatina		1	Pode ocorrer redução da biodisponibilidade da sinvastatina.
doxiciclina e penicilina B benzatina		1	Pode ocorrer redução da efetividade do antibacteriano.
fluconazol e sinvastatina		1	Pode ocorrer aumento do risco de miopatia e rabdomiólise.
cloridrato de fluoxetina e propranolol		1	Pode ocorrer aumento do risco de toxicidade pelo propranolol, incluindo bloqueio cardíaco completo.
amilorida e ácido acetilsalicílico		1	Pode ocorrer redução da efetividade do diurético, hipercalemia e possível nefrotoxicidade.

<sup>1</sup>IM entre ARV e não ARV; <sup>2</sup>IM entre não ARV e não ARV; n = número de vezes que a interação se repete; Intervalo QT: intervalo entre a onda Q e T do eletrocardiograma. Fonte: Micromedex® Drugdex®, 2018. Elaborada pelos autores, 2024.

**Tabela 3.** Resultados da análise univariada e multivariada da associação de interações medicamentosas potenciais contraindicadas ou graves e variáveis selecionadas, Belo Horizonte, Minas Gerais (n=72)<sup>1</sup>.

Variáveis		Análise univariada (≥ 1 IM grave/contra indicada)		Análise multivariada (≥ 1 IM grave/contra indicada)	
		OR (IC 95%)	valor-p	OR (IC 95%)	valor-p
Sexo	masculino	1,96 (0,69 - 5,96)	0,10		
	feminino				
Idade	> 50 anos	2,71 (0,94 - 8,32)	<0,05		
	≤ 50 anos				
Uso de álcool	sim	1,14 (0,38 - 3,55)	0,40		
	não				
Uso de tabaco	sim	0,77 (0,27 - 2,18)	0,30		
	não				
Estado civil	solteiro/divorciado/viúvo	1,70 (0,57 - 5,54)	0,18		
	casado/união estável				
Nº de medicamentos <sup>2</sup>	> 3	27,61 (7,48 - 120,7)	<0,05	33,81 (7,69 - 148,52)	<0,0001
	≤ 3				
Esquema TARV	TDF + 3TC + EFZ	0,09 (0,00 - 0,58)	<0,05	0,12 (0,01 - 1,42)	0,09
	outros				
Classificação TARV	2 ITRN + 1 ITRNN	0,27 (0,09 - 0,78)	<0,05		
	outros				
CD4 (cells/μL)	≤ 350	2,17 (0,21 - 22,12)	0,21		
	> 350				
Carga Viral (cópia/mL)	detectável <sup>3</sup>	1,48 (0,46 - 4,61)	0,25		
	indetectável				

<sup>1</sup>Número pode variar em razão da ausência de dados; <sup>2</sup>Não antirretrovirais; <sup>3</sup>maior que 40 cópias/mL; EFZ: efavirenz; IC: intervalo de confiança; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; OR: *odds ratio*; TARV: terapia antirretroviral; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina. Elaborada pelos autores, 2024.

## Discussão

Em nosso estudo, o perfil de medicamentos utilizados pelos participantes foi diferente nos dois períodos. As principais variações estão relacionadas à redução na ocorrência de doenças infecciosas oportunistas associadas ao HIV e aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como dislipidemia, osteoporose, diabetes e hipertensão arterial associadas ao envelhecimento<sup>25-27</sup>. Nesse sentido, nosso estudo mostrou claramente a redução do uso dos medicamentos anti-infecciosos e aumento de medicamentos relacionados ao sistema cardiovascular. Autores de outros estudos semelhantes também encontraram maior prevalência da classe de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular em PVHIV<sup>16,26,28-31</sup>. Essa mudança pode ser atribuída ao aumento da efetividade da TARV ao longo do tempo, alterando significativamente a expectativa de vida, mas, por outro lado aumentando a ocorrência de comorbidades relacionadas ao envelhecimento das PVHIV<sup>8,11,26</sup>. Os esquemas de TARV recomendados no período da reavaliação são combinações de antirretrovirais menos complexas e com menor potencial de causar danos às PVHIV quando comparados aos esquemas utilizados no *baseline*<sup>32</sup>. Essa evolução demonstra como novos estudos nessa área são importantes para contribuir com a efetividade e segurança do tratamento<sup>33</sup>.

A descrição de IM geralmente é baseada em modelos e situações controladas durante o desenvolvimento do medicamento quando são verificadas a ocorrência de alterações nos processos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, sendo o agente responsável por essa mudança outro medicamento ou alimento<sup>34</sup>. Nesse sentido, é importante ressaltar que fatores clínicos e genéticos em um ambiente não controlado podem mudar o curso dessas interações ou influenciar sua relevância clínica<sup>28,34,35</sup>. Assim, embora haja identificação das IM potenciais no nosso estudo a partir da base de dados, não significa que elas ocorreram no tratamento do paciente, causando situações clínicas indesejadas<sup>28</sup>. No entanto, é importante monitorar com frequência parâmetros clínicos relevantes para identificação e realizar o manejo precoce da IM<sup>28,36</sup>. Essas interações podem reduzir a efetividade da TARV e do tratamento da comorbidade associada e/ou infecção oportunista, aumentar a toxicidade dos medicamentos utilizados ou causar risco de resistência aos antirretrovirais<sup>3</sup>, além de dificultar a adesão ao tratamento e aumentar o risco de hospitalizações devido a ocorrência de reações adversas<sup>19,21</sup>. Em nosso estudo, a quantidade de IM potenciais identificadas diminuiu no período da reavaliação, o que era esperado tendo em vista que o uso de medicamentos não antirretrovirais também diminuiu.

Na análise univariada foi verificada associação do número de medicamentos utilizados (> 3), esquema de TARV tenofovir/lamivudina/efavirenz (TDF + 3TC + EFZ) e classificação de TARV contendo 2 ITRN + 1 ITRNN com a ocorrência de IM potenciais contraindicadas ou graves e com documentação de literatura excelente ou boa. Em nosso estudo, a chance de apresentar IM potenciais contraindicadas ou graves em pessoas que fizeram uso de mais de 3 medicamentos foi 27,6 vezes a chance das pessoas que utilizaram até 3 medicamentos, uma vez que o aumento do número de medicamentos aumenta o potencial de IM. Para os esquemas de TARV, os esquemas contendo TDF + 3TC + EFZ, que são classificados em 2 ITRN + 1 ITRNN, eram utilizados como primeira linha de tratamento para os PVHIV que já estavam em tratamento antes de 2017<sup>37</sup>. Na análise multivariada, apenas o número de medicamentos utilizados além da TARV se manteve associado com a ocorrência de IM potenciais. Outros estudos encontraram resultados semelhantes. No estudo de Marzolini e colaboradores<sup>28</sup>, 52% dos participantes que apresentaram alguma IM faziam uso de três ou mais medicamentos

além da TARV. No estudo de Yesilbag e colaboradores<sup>31</sup>, 37% dos participantes que usavam medicamentos não antirretrovirais (mediana de 2 medicamentos por pessoa) apresentaram alguma IM e foi necessário ajuste de dose ou monitoramento rigoroso. No estudo de Peng e colaboradores<sup>38</sup>, 25,2% dos participantes que apresentaram IM com bandeira vermelha ou laranja (potenciais de gravidade mais altos) usavam medicamentos não antirretrovirais (mediana de 4 medicamentos por pessoa). No estudo de Moussaoui e colaboradores<sup>39</sup>, o uso de medicamentos não antirretrovirais foi identificado como fator de risco independente para IM de bandeira vermelha e laranja (OR = 1,4; IC 95% = 1,3 – 1,6; OR = 1,8; 95% CI = 1,63 – 2,0), respectivamente. No estudo de Pontelo e colaboradores<sup>40</sup>, o uso de medicamentos não antirretrovirais (mediana de 4 medicamentos por pessoa) também foi identificado como fator de risco independente para IM (OR = 1,129; IC 95% = 1,111–1,147).

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A coleta de dados no *baseline* e reavaliação foi realizada com base nas datas das consultas registradas em prontuário, com o objetivo de verificar a utilização simultânea dos medicamentos. Contudo, a ausência de informações precisas sobre posologia e dose, bem como evidências de que os medicamentos foram efetivamente utilizados não permite garantir a concomitância no uso. Além disso, algumas variáveis apresentaram dados faltantes, como uso de álcool, uso de tabaco, estado civil, número de medicamentos utilizados, esquema TARV, contagem de células T-CD4 e carga viral, devido ao não comparecimento do participante à entrevista ou ausência/ilegibilidade da informação no prontuário médico. Os relatos dos participantes entrevistados estão sujeitos a vieses de informação e de memória e, os prontuários não são instrumentos específicos para fins de pesquisa, visto as fragilidades existentes em seu preenchimento pelos profissionais de saúde<sup>22</sup>. Com o objetivo de minimizar estas limitações, nosso estudo compilou e analisou as informações coletadas a partir das duas fontes de informação.

## Conclusão

O perfil de medicamentos utilizados refletiu o padrão de distribuição das doenças mais prevalentes de cada período avaliado. Se no início da utilização do tratamento antirretroviral os anti-infecciosos representavam uma parte considerável, na reavaliação os medicamentos para doenças crônicas não transmissíveis são frequentes na farmacoterapia de PVHIV. Tendo em vista que a TARV deve ser utilizada por toda a vida da PVHIV, é importante a minimização do risco associado ao tratamento. Nosso estudo observou também a redução da média de medicamentos utilizados além da TARV e, conseqüentemente, a redução da quantidade de IM encontradas nos dois momentos, incluindo aquelas de maior gravidade.

## Fonte de Financiamento

Este trabalho recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (processo nº 474547-2013-2).

## Colaboradores

AA participou da redação do artigo, concepção do projeto, análise e interpretação de dados. Substituir por LP, CC, RC, CA participaram da concepção do projeto, análise e interpretação de dados. LP, CC, RC, CA participaram da revisão crítica do conteúdo.



## Declaração de conflitos de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses.

## Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts>. Acessado em: 08 de fevereiro de 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde: Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV. 7.ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/491.pdf>. Acessado em: 08 de fevereiro de 2024.
- Mendicino CCP, Silva GJ da, Braga LP, *et al.* Monitoring HIV infection in Minas Gerais state: 15-year assessment of adults living with HIV initiating Antiretroviral Therapy. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020;53(20200360). DOI: 10.1590/0037-8682-0360-2020.
- INSIGHT START Study Group *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795–807. DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.
- TEMPRANO Study Group *et al.* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–22. DOI:10.1056/NEJMoa1507198.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016;316(2):171–181. DOI: 10.1001/jama.2016.5148.
- World Health Organization. The role of HIV viral suppression in improving individual health and reducing transmission; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240055179>. Acessado em: 08 de fevereiro de 2024.
- de Sousa ACL, Eleuterio T de A, Coutinho JVA, *et al.* Assessing antiretroviral therapy success in HIV/AIDS morbidity and mortality trends in Brazil, 1990–2017: an interrupted time series study. *Int J STD AIDS.* 2021;32(2):127–34. DOI: 10.1177/0956462420952989.
- Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):17–25. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835ba6b1.
- Smiley CL, Rebeiro PF, Cesar C, *et al.* Estimated life expectancy gains with antiretroviral therapy among adults with HIV in Latin America and the Caribbean: a multisite retrospective cohort study. *Lancet HIV.* 2021;8(5):e266–273. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30358-1.
- Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, *et al.* Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2023;10(5):e295–307. DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00028-0.
- Moya Y, Bernal F, Rojas E, *et al.* Seguimiento fármaco-terapêutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(4):412–419. DOI: 10.4067/S0716-10182012000400008.
- Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, *et al.* Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10149):760–775. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31221-2.
- Mendicino CCP, Moreira Costa AA, da Silva GJ, *et al.* Metabolic comorbidities and systemic arterial hypertension: the challenge faced by HIV patients on long-term use of antiretroviral therapy. *Hosp Pract.* 2022;50(1):75–81. DOI:10.1080/21548331.2022.2030564
- World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>. Acessado em: 11 de março de 2024.
- Halloran MO, Boyle C, Kehoe B, *et al.* Polypharmacy and drug–drug interactions in older and younger people living with HIV: the POPPY study. *Antivir Ther.* 2019;24(3):193–201. DOI: 10.3851/IMP3293.
- Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *J Intern AIDS Soc.* 2020;23(2):e25449. DOI: 10.1002/jia2.25449
- Tinggaard M, David KP, Gerstoft J, *et al.* Potential drug–drug interactions between antiretroviral drugs and comedications, including dietary supplements, among people living with HIV: A clinical survey. *HIV Med.* 2022;24(1):46–54. DOI: 10.1111/hiv.13321.
- Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, *et al.* Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population. *J Gen Intern Med.* 2013;28(10):1302–1310. DOI:10.1007/s11606-013-2449-6.
- Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Javier Armes-to-Gómez F, *et al.* Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials.* 2015;16(3):117–124. DOI: 10.1179/1528433614Z.0000000012.
- World Health Organization. Medication Without Harm. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>. Acessado em: 11 de março de 2024.
- Menezes de Pádua CA, Moura CS. Availability of data on adverse reactions to antiretroviral drugs in medical charts according to the Naranjo algorithm: an example of a Brazilian historical cohort. *Clin Drug Investig.* 2014;34(6):395–402. DOI:10.1007/s40261-014-0187-0.
- World Health Organization. Índice ATC/DDD 2022. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Acessado em: 11 de março de 2024.
- Analytics Inc., T. H. Micromedex® Clinical Knowledge Suite. Micromedex Solutions- User guide. ANALYTICS INC., T. H. Michigan, USA 2021.
- Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, *et al.* Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care.* 2012;25(4):451–8. DOI: 10.1080/09540121.2012.712669.



26. Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, *et al.* Prevalence of Potential Drug–Drug Interactions in Patients of the Swiss HIV Cohort Study in the Era of HIV Integrase Inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e2145–2152. DOI: 10.1093/cid/ciaa918.
27. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, *et al.* Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1787–1797. DOI: 10.1093/cid/ciu701.
28. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, *et al.* Prevalence of comedication and effect of potential drug–drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2010;15(3):413–423. DOI: 10.3851/IMP1540.
29. Paudel M, Prajapati G, Buysman EK, *et al.* Comorbidity and comedication burden among people living with HIV in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(8):1443–1450. DOI: 10.1080/03007995.2022.2088714.
30. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, *et al.* Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS.* 2018;32(1):35–48. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001685.
31. Yesilbag Z, Sengul El, Senoglu S, *et al.* Co-medications and Drug-Drug Interactions in People Living with HIV in Turkey in the Era of Integrase Inhibitors. *Curr HIV Res.* 2020;18(6):415–425. DOI: 10.2174/1574885515666200812215140.
32. BRASIL. Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt\\_manejo\\_adulto\\_12\\_2018\\_web.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view). Acessado em: 06 de março de 2024.
33. Ghosh AK. Four decades of continuing innovations in the development of antiretroviral therapy for HIV/AIDS: Progress to date and future challenges. *Glob Health Med.* 2023;5(4):194–198. DOI: 10.35772/ghm.2023.01013.
34. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia Básica e Clínica*, 12. ed. Porto Alegre: AMHG; 2014.
35. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, *et al.* The conduct of in vitro and in vivo drug–drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(7):815–832. DOI: 10.1124/dmd.31.7.815.
36. Okoli C, Schwenk A, Radford M, *et al.* Polypharmacy and potential drug–drug interactions for people with HIV in the UK from the Climate-HIV database. *HIV Med.* 2020;21(8):471–480. DOI: 10.1111/hiv.12879.
37. BRASIL. Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_manejo\\_hiv\\_adultos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf). Acessado em: 13 de setembro de 2024.
38. Peng AT, Huang SH, Lee HY, *et al.* Polypharmacy and potential drug–drug interactions among people living with HIV in the era of integrase strand transfer inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2024;63(2):107067. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107067.
39. Majdouline El Moussaoui, Lambert I, Maes N, *et al.* Evolution of Drug Interactions With Antiretroviral Medication in People With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa416. DOI: 10.1093/ofid/ofaa416.
40. Pontelo BM, Greco DB, Guimarães NS, *et al.* Profile of drug–drug interactions and impact on the effectiveness of antiretroviral therapy among patients living with HIV followed at an Infectious Diseases Referral Center in Belo Horizonte, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(2):104–109. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.03.006.