

# Manejo da terapia antirretroviral em mulheres

Isabella Pereira da Nóbrega

## Introdução

Em 2015, as mulheres representavam 51% dos 34,9 milhões de adultos vivendo com HIV no mundo.<sup>1</sup> No Brasil, as mulheres representam 35% das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). A maior concentração dos casos (49,8%) encontra-se entre a faixa etária de 25 a 39 anos.<sup>2</sup>

Entretanto, apesar da elevada e crescente participação na epidemia global do HIV, as mulheres ainda são sub-representadas nos estudos de pesquisa clínica. Dados de revisão sistemática mostram que a participação feminina é de apenas 19% nos estudos envolvendo antirretrovirais (ARV), 38% nos estudos de vacina e 11% nos estudos de cura.<sup>3</sup>

Portanto, diante da escassez de dados na literatura sobre diferenças de sexo e gênero em relação ao tratamento do HIV, as recomendações terapêuticas para as mulheres terminam sendo extrapoladas a partir de estudos em populações predominantemente do sexo masculino, mesmo sabendo-se que a eficácia da terapia antirretroviral (TARV) e a ocorrência de eventos adversos podem ser diferentes entre homens e mulheres.<sup>4</sup>

O objetivo deste artigo foi abordar algumas considerações específicas para o acompanhamento e tratamento de mulheres vivendo com HIV.

## Eficácia e segurança da TARV em mulheres

No geral, os estudos clínicos envolvendo ARV apresentam restrições rigorosas em relação à gravidez e uso de contraceptivos. Por isso, historicamente, mulheres em idade fértil, gestantes ou lactantes são excluídas dessas pesquisas, principalmente devido à preocupação com potenciais danos ao feto ou alterações hormonais que possam alterar os resultados dos estudos.<sup>5,6</sup> Além disso, muitos desses ensaios clínicos não relatam análises de subgrupos por sexo, e aqueles que o fazem não têm *power* para detectar diferenças significativas devido ao número limitado de participantes do sexo feminino. Quando as análises de subgrupo baseadas em sexo são relatadas, na maioria das vezes, geralmente são apenas para o *endpoint* primário de eficácia, e não abordam as diferenças de eventos adversos, resultando na atual falta de dados específicos para o manejo da TARV em mulheres (tabela 1).

Apesar de os estudos até agora não demonstrarem diferenças entre os sexos na resposta virológica à TARV,<sup>7-9</sup> existem poucos dados que mostram que a farmacocinética para algumas drogas ARV pode diferir entre homens e mulheres, possivelmente devido a variações em fatores como

Alguns estudos têm sugerido que o gênero pode influenciar a frequência, a apresentação e a gravidade de alguns eventos adversos relacionados aos ARV.

**Tabela 1** Inclusão das mulheres nos ensaios clínicos pivotais com ARV.

Estudo	ARV Novo	Comparador	% mulheres
ACTG A5202	Atazanavir	Efavirenz	17%
ARTEMIS	Darunavir	Lopinavir	30%
STARTMRK	Raltegravir	Efavirenz	19%
SINGLE	Dolutegravir	Efavirenz	16%
SPRING 2	Dolutegravir	Raltegravir	15%
FLAMINGO	Dolutegravir	Darunavir	15%
ARIA	Dolutegravir	Atazanavir	100%
GILEAD 102	Elvitegravir	Efavirenz	11%
GILEAD 103	Elvitegravir	Atazanavir	8%
WAVES	Elvitegravir	Atazanavir	100%
ECHO/THRIVE	Rilpivirina	Efavirenz	24%
STAR	Rilpivirina	Efavirenz	7%

peso corporal, volume de plasma, tempo de esvaziamento gástrico, níveis de proteína do plasma, atividade do citocromo P450 e excreção.<sup>10,11</sup>

Alguns estudos têm sugerido que o gênero pode influenciar a frequência, a apresentação e a gravidade de alguns eventos adversos relacionados aos ARV. Por exemplo: as mulheres são mais propensas a desenvolver hepatotoxicidade sintomática grave com uso da nevirapina<sup>12,13</sup> e acidose láctica sintomática com o uso prolongado de inibidores da transcriptase reversa (ITRNs) mais antigos, como zidovudina, estavudina e didanosina.<sup>14</sup>

Diante dos poucos dados disponíveis sobre segurança e eficácia da TARV em mulheres, o estudo GRACE foi realizado com um grande esforço para recrutar um número maior de mulheres, que representaram 67% dos participantes. Foi um estudo norte-americano, fase IIIB, desenhado exatamente para avaliar as diferenças de tratamento entre mulheres (n = 287) e homens (n = 142) recebendo darunavir/ritonavir (DRV/r) 600/100 mg duas vezes ao dia, pois eram indivíduos já experimentados à TARV, em que 84% dos participantes eram negros ou hispânicos. O estudo

não revelou diferenças em função do sexo na eficácia de esquemas contendo DRV/r durante 48 semanas ( $p = 0,067$ ).<sup>15</sup> As diferenças baseadas no gênero em resposta ao DRV/r, embora não significativas, foram atribuídas em grande parte às maiores taxas de abandono em mulheres em comparação com os participantes do sexo masculino (32,8 vs. 23,2%;  $p = 0,042$ ). A incidência global de eventos adversos não foi afetada pelo gênero, mas náuseas foram mais comuns em mulheres do que em homens (5,2 vs. 2,8%), ao passo que a diarreia foi ligeiramente menos comum (4,5 vs. 4,9%).

Até o momento, apenas dois estudos foram desenhados para incluir exclusivamente mulheres e avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade da TARV na população feminina vivendo com HIV, e ambos envolveram inibidores da integrase (INI) no início da TARV.

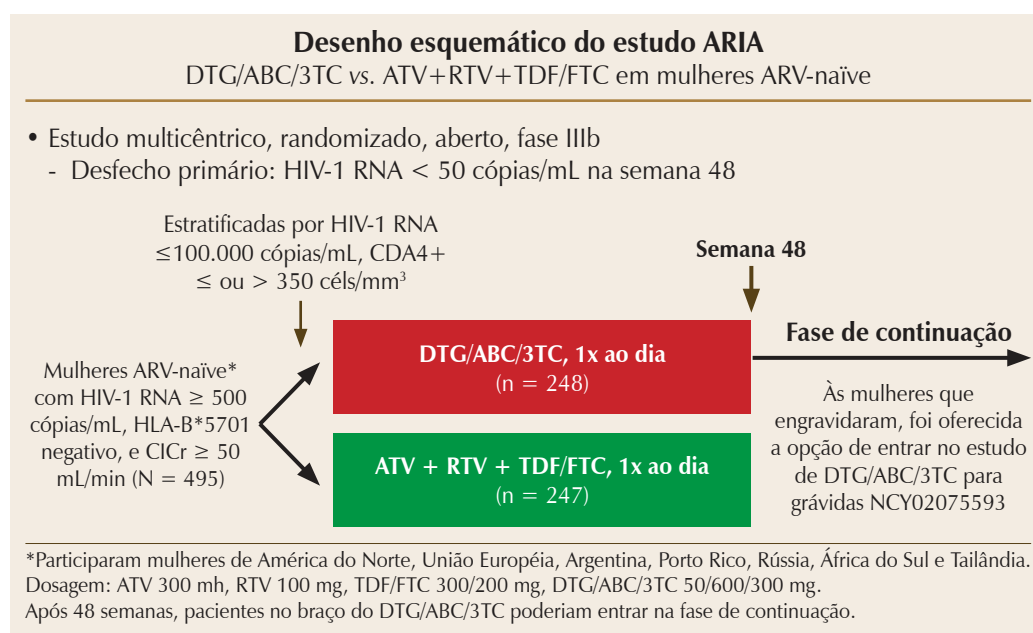
O WAVES foi o primeiro a incluir uma amostra com 100% de mulheres. É um estudo clínico randomizado, internacional, duplo cego de fase III, que compara o elvitegravir potencializado com o cobicistat (EVC/c) ao atazanavir com reforço do ritonavir (ATV + RTV), ambos com a utilização

da dupla de análogos tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC), para mulheres que nunca haviam utilizado a TARV (ART-naïve). Os critérios de elegibilidade incluíram ainda carga viral (CV) acima de 500 cópias/mL e taxa de filtração glomerular estimada acima de 70 mL/min. O *endpoint* primário foi a proporção de mulheres com supressão virológica (CV < 50 cópias/mL) ao final da semana 48, e os *endpoints* secundários foram variação na contagem de células CD4 na semana 48, segurança e perfil de resistência na falha.<sup>16</sup> No total, 575 mulheres foram incluídas. O *endpoint* primário foi alcançado em aproximadamente 87% das mulheres com EVG/c e 81% das mulheres no braço de ATV + RTV, indicando superioridade do EVG/c (diferença no tratamento de 6,5% [IC 95%: 0,4-12,6]), independentemente dos níveis iniciais de CD4 e CV, mas especialmente naquelas com CV mais elevadas (> 100.000 cópias/mL). Houve ganho semelhante de células CD4 entre os braços, assim como não houve diferenças no desenvolvimento de disfunção renal, eventos adversos renais ou alterações na densidade mineral óssea (DMO). Porém,

ocorreu maior aumento nos níveis de colesterol total no braço do EVG/c. Houve diferença no número de descontinuações por efeitos adversos, as quais foram em grande parte impulsionadas pela tolerabilidade, com mais mulheres no grupo de ATV + RTV com desenvolvimento de icterícia, hiperbilirrubinemia ou efeitos adversos gastrointestinais. É importante ressaltar que as mulheres que ficaram grávidas durante o estudo foram autorizadas a continuar com a droga do estudo.

O estudo ARIA, também randomizado, internacional, duplo cego de fase III, compara dolutegravir (DTG) associado a abacavir/lamivudina (ABC/3TC) (dose fixa combinada, uma vez ao dia) ao ATV + RTV + TDF/FTC em mulheres ART-naïve. Mais uma vez, o objetivo primário foi a indetecção da CV (< 50 cópias/mL) na semana 48.<sup>17</sup> Os critérios de elegibilidade incluíram mulheres com CV > 500 cópias/mL, sem tratamento prévio, que tinham HLA-B\*5701 negativo, e um *clearance* de creatinina superior a 50 mL/min (figura 1). O estudo incluiu 495 mulheres, e os resultados de 48 semanas foram recentemente

O objetivo primário foi a indetecção da CV (< 50 cópias/mL) na semana 48.



**Figura 1** Desenho esquemático do estudo ARIA.

Os ARV utilizados durante a gestação devem ser efetivos no tratamento de adultos não grávidos e devem ser seguros e bem tolerados.

apresentados na Conferência Internacional de AIDS em Durban, mostrando que o *endpoint* primário foi alcançado em aproximadamente 82% das mulheres com DTG e 71% das mulheres no braço de ATV + RTV, indicando superioridade do DTG (diferença no tratamento de 10,5% [IC 95%: 3,1-17,8;  $p = 0,005$ ]), independentemente dos níveis de CD4 e CV iniciais. Novamente, o esquema com INI foi superior em comparação com o esquema com inibidor de protease (IP), e parte dessa eficácia superior foi impulsionada pelo menor número de interrupções devido a eventos adversos (4 vs. 7%, com maior risco relativo de tosse, cefaleia, dispepsia, hiperbilirrubinemia e icterícia no braço do ATV + RTV) e menos falhas virológicas (6 vs. 14%). Não houve surgimento de mutações primárias associadas ao INI ou ABC/3TC no braço do DTG/ABC/3TC. Em ambos os braços, às mulheres que engravidaram foi oferecida a opção de entrar na fase estendida do estudo DTG/ABC/3TC para gestantes (NCT02075593).

### TARV e contracepção hormonal

Diante da TARV, não há contraindicação de método contraceptivo. No entanto, há que se atentar para as diversas interações medicamentosas entre os contraceptivos hormonais e os ARV, que podem reduzir a eficácia contraceptiva ou aumentar os efeitos adversos.

Vários IPs, o EFV e o EVG/c têm interações medicamentosas com diversos contraceptivos orais combinados. Uma diminuição ou aumento nos níveis sanguíneos de etinilestradiol (EE), noretindrona ou norgestimato pode diminuir potencialmente a eficácia contraceptiva ou aumentar os eventos adversos relacionados com o estrogênio/progesterona, como o tromboembolismo. Por exemplo, ao utilizar-se o ATV + RTV, os contraceptivos orais precisam conter no mínimo 35 mcg EE, e com o ATV sem o RTV, os contraceptivos orais

devem conter no máximo 30 mcg EE (ambos podem ser usados com o acetato de medroxiprogesterona - AMP). De maneira geral, os ITRN e os INI são as classes com menor potencial de interações significativas com os contraceptivos hormonais,<sup>18-20</sup> podendo o RAL e o DTG ser utilizados com quaisquer contraceptivos, inclusive os orais, sem impacto esperado na eficácia (figura 2).

Quando há interações medicamentosas significativas, um método contraceptivo alternativo ou adicional é recomendado para evitar a gravidez indesejada. O uso consistente do preservativo é recomendado tanto para prevenir a transmissão do HIV quanto para compensar qualquer possível redução da eficácia da contracepção hormonal. Realizar a mudança para um ARV sem interações com contraceptivos hormonais também pode ser considerado (tabela 2).

### TARV durante a gestação

Os ARV utilizados durante a gestação devem ser efetivos no tratamento de adultos não grávidos e devem ser seguros e bem tolerados. Geralmente, os esquemas consistem na associação de dois ITRN/ITRNt e um ITRNN ou um IP/r. Porém, a mulher que engravida em uso de TARV deverá continuar o esquema já em uso se o mesmo estiver sendo efetivo e bem tolerado, pois a troca de esquemas ARV durante a gestação pode estar associada com supressão viral incompleta no final do período gestacional, aumentando o risco de

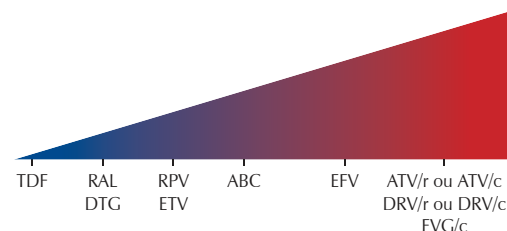


Figura 2 Efeito dos ARV nos lipídeos.

**Tabela 2** Interações medicamentosas entre contraceptivos hormonais e ARV. Disponível em: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	MVQ	DTG	RAL	ABC	3TC	TDF	AZT
Estr.	Etinilestradiol													
	Estradiol													
Progestínicos	Desogestrel													
	Drospirenona													
	Didrosgesterona													
	Etonogestrel													
	Gestodeno													
	Levonorgestrel													
	Medroxiprogesterona (IM)													
	Medroxiprogesterona (oral)													
	Norelgestromina													
	Noretisterona (noretindrona)													
	Norgestimato													
	Norgestrel													
	Desogestrel													
	Outros	Levonosgestrel (EC)												
Mifepristona														
Ulipristal														

■ Sem interação com significância clínica esperada; ■ Interação potencial fraca, não sendo necessário ajuste de doses; ■ Interação potencial mais intensa, podendo requerer ajuste de doses ou monitoramento mais próximo.

transmissão perinatal.<sup>21</sup> Considerações na escolha da TARV para gestantes devem incluir: eficácia, durabilidade, toxicidade, conveniência, dados de PK na gestação, e efeitos adversos para mãe/feto/criança (tabela 3).

Na TARV de primeira linha para gestantes recomendada pelo PCDT Brasileiro e pela OMS, o EFV é o ITRNN de escolha, independentemente da idade gestacional.<sup>22,23</sup> Porém, segundo as orientações do DHHS, o EFV pode ser usado apenas após as primeiras oito semanas de gravidez.<sup>18</sup> Isso se deve ao fato de, inicialmente, por alguns relatos de defeitos congênitos tanto em primatas (anencefalia, microftalmia e fenda palatina) quanto em humanos (defeitos de tubo neural), o uso do EFV ter

sido contraindicado no primeiro trimestre de gestação ou em mulheres com desejo de engravidar.

Entretanto, em 2010 foi publicada pela primeira vez uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso de EFV no primeiro trimestre da gestação.<sup>24</sup> Essa revisão já foi atualizada duas outras vezes, e na última atualização (2014)<sup>25</sup> foram incluídos 23 estudos, com um total de 2.026 nascidos-vivos de gestantes expostas ao EFV no primeiro trimestre da gestação. Os resultados mostram que não houve diferença no aumento do risco de anomalias congênitas entre os grupos expostos e não expostos ao EFV (RR: 0,78; IC 95%: 0,56-1,08). A incidência de defeitos no tubo neural foi baixa, 0,05% (IC 95%: 0,01-0,28) e similar

Na TARV de primeira linha para gestantes recomendada pelo PCDT Brasileiro e pela OMS, o EFV é o ITRNN de escolha, independentemente da idade gestacional.

Esquemas à base de RAL podem causar uma redução significativamente mais rápida na CV do HIV (aproximadamente 2 log em duas semanas) em comparação com um esquema convencional.

**Tabela 3** Classificação atual do uso dos ARV durante a gestação. DHHS. HIV Perinatal Guidelines. 2015.

Esquemas	IPs	ITRNNs	ITRNs	Inibidor de entrada	Inibidor de integrase
<b>Preferido</b>	Atazanavir/RTV* Darunavir/RTV*	Efavirenz*†	ABC/3TC TDF/FTC TDF + 3TC ZDV/3TC		Raltegravir*
<b>Alternativo</b>	Lopinavir/RTV*	Rilpivirina*			
<b>Dados insuficientes para recomendar</b>	Fosamprenavir/R			Maraviroque	Dolutegravir EVG/COBI/ TDF/FTC EVG/COBI/ TAF/FTC
<b>Não recomendado</b>	Indinavir/RTV Nelfinavir Saquinavir/RTV Tipranavir/RTV	Etravirina Nevirapina	AZT/ABC/3TC d4T ddl	Enfuvirtida	

\* Juntamente com mais 2-ITRNs.

† Pode ser iniciado após as primeiras 8 semanas de gestação.

à incidência na população geral. Portanto, essa revisão não mostrou evidência de risco aumentado para anomalias em geral e/ou do sistema nervoso central em conceitos de gestantes expostas ao EFV no primeiro trimestre da gestação. A partir de então, a maior parte das diretrizes passou a permitir o uso do EFV também durante o primeiro trimestre da gestação.<sup>22,23,26-28</sup>

Há que se ter conhecimento também sobre a prevalência local de resistência transmitida aos ITRNN antes de iniciar a TARV com EFV em gestantes, pois nem sempre o resultado da genotipagem estará disponível em tempo hábil, e uma única mutação pode conferir resistência de alto nível para os ITRNN. Na ausência do resultado da genotipagem pré-TARV, deve-se avaliar a possibilidade da introdução da TARV baseada em INI (ATV/r ou LPV/r) em áreas com prevalência elevada de resistência transmitida aos ITRNN.

Problema ainda presente em nosso meio, a apresentação tardia das gestantes aos cuidados de saúde (> 28 semanas de gestação) é uma das razões para

manutenção da transmissão vertical do HIV, tendo em vista o pouco tempo disponível para indetectar a CV materna até o parto. Portanto, faz-se necessário utilizar um esquema ARV potente e que garanta uma queda rápida na CV. O raltegravir (RAL) é uma droga FDA categoria C que, assim como outros INI, promove uma queda rápida na CV quando em monoterapia (vs. efavirenz) ou em associação com outros ARV. Esquemas à base de RAL podem causar uma redução significativamente mais rápida na CV do HIV (aproximadamente 2 log em duas semanas), em comparação com um esquema convencional.<sup>29</sup> O RAL também é efetivamente transferido por meio da barreira placentária, causando um efeito de pré-carga para o recém-nascido, e este é considerado um fator potencial de proteção contra a transmissão do HIV *in utero*.<sup>30,31</sup> Além disso, também demonstrou um acúmulo rápido e eficaz nas secreções cérvico-vaginais.<sup>32</sup> Essas são propriedades desejáveis nos ARV utilizados para a prevenção da transmissão vertical do HIV, especialmente entre as

mulheres que terão parto vaginal, quando a criança estará potencialmente exposta ao vírus do trato genital durante a passagem pelo canal do parto. Essas características fazem do RAL um potencial candidato para prevenir a transmissão vertical do HIV e tratar as gestantes apresentadoras tardias. É importante salientar que não há estudos bem controlados com RAL em mulheres grávidas. No entanto, há diversos relatos de casos e séries de casos que mostraram uma diminuição rápida na CV com a utilização de RAL iniciado no final da gravidez para alcançar a supressão viral e reduzir o risco de transmissão perinatal

do HIV.<sup>33,34</sup> Apesar de ainda não haver dados comparativos disponíveis na gravidez, existem alguns estudos clínicos randomizados que estão atualmente em andamento, tanto com o RAL (NCT01854762 e NCT01618305) quanto com o DTG (NCT02245022 e NCT02075593), e para ambos já há dados de estudos de farmacocinética na gestação.<sup>35,36</sup>

As diretrizes do EACS e BHIVA recomendam que para gestantes que iniciam o seguimento com > 28 semanas e CV do HIV desconhecida ou > 100.000 cópias/mL, deve-se considerar a adição de um INI (RAL) ao esquema (tabela 4).<sup>26,28</sup>

É importante salientar que não há estudos bem controlados com RAL em mulheres grávidas.

**Tabela 4** Recomendações dos diferentes Guidelines: como iniciar a TARV em gestantes.

Guidelines	Brasil (2015)	DHHS (2015)	EACS (2015)	OMS (2015)
<b>Esquemas preferenciais (1ª linha)</b>				
Dupla de análogos	TDF/3TC	ABC/3TC TDF/XTC AZT/3TC	Geralmente, igual ao de adultos, mas:	TDF/XTC
3ª droga	EFV	ATV/r, DRV/r, EFV, RAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não iniciar com NVP</li> <li>• EFV pode ser iniciado na gestação ou mantido</li> <li>• LPV/r e ATV/r são os IP preferidos.</li> </ul>	EFV
<b>Esquemas preferenciais (2ª linha)</b>				
Dupla de análogos	AZT/3TC ABC/3TC			AZT/3TC
3ª droga	NVP, LPV/r ATV/r	LPV/r RPV		NVP, LPV/r ATV/r
<b>Dados insuficientes</b>				
		FPV/r, MVQ, DTG, EVG		
<b>Não recomendado</b>				
		IDV/r, NFV, SQV/r, TPV/r, ETV, NVP, AZT/ ABC/3TC, d4T, ddl, ENF	d4T+ddl AZT/ABC/3TC	

---

## A infecção pelo HIV tem sido associada a um risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) em mulheres.

---

### Manejo da TARV em mulheres com comorbidades

Quando comparadas às mulheres HIV-negativo, as mulheres vivendo com HIV apresentam um risco maior de desenvolver algumas comorbidades que podem impactar na TARV.

### Doença cardiovascular

A infecção pelo HIV tem sido associada a um risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) em mulheres (infarto agudo do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca),<sup>37,38</sup> que pode ser causada especificamente pelo HIV ou por fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como hipertensão, diabetes, tabagismo, triglicérides elevados e níveis mais baixos de colesterol HDL,<sup>39</sup> dentre outros.

Dados da Veterans Aging Cohort Study que envolveu 2.187 mulheres (32% HIV+) mostraram que mulheres HIV+ tiveram um risco aumentado de doenças cardiovasculares, em comparação com HIV- (HR = 2,8; IC 95%: 1,7-4,6;  $p < 0,001$ ).<sup>40</sup>

Uma associação entre o uso de ABC e infarto agudo do miocárdio foi relatada pela primeira vez no estudo D:A:D. Nesse estudo observacional, o uso recente (dentro de seis meses) ou corrente de ABC foi associado com um aumento do risco de infarto do miocárdio, particularmente nos participantes com fatores de risco cardíaco preexistentes.<sup>41</sup> Outros estudos têm avaliado a relação entre a terapia com ABC e eventos cardiovasculares. Alguns estudos encontraram associação.<sup>42,43</sup> Outros, incluindo a metanálise do FDA com de 26 ensaios clínicos randomizados que avaliaram ABC, não encontraram tal evidência.<sup>44,45</sup>

Os seguintes ARV foram associados com dislipidemia: IP/r ou IP/c, EFV e EVG/c. DTG e RAL têm menos efeitos lipídicos. TDF tem sido associado com os

efeitos lipídicos mais favoráveis do que ABC ou TAF.

### Osteoporose

Outra comorbidade com maior prevalência em indivíduos que vivem com o HIV é a osteoporose.

Em um grande estudo de base populacional dos Estados Unidos, a prevalência global de fratura foi de 2,87 vs. 1,77 pacientes com fraturas por cada 100 pessoas em infectados pelo HIV, em comparação com pacientes não infectados pelo HIV ( $p < 0,0001$ ).<sup>46</sup> Entre as mulheres, a prevalência global de fratura foi 2,49 vs. 1,72 por 100 pessoas em infectados pelo HIV vs. pacientes não infectados pelo HIV ( $p = 0,002$ ). Nesse estudo, a infecção pelo HIV em mulheres foi associada a maior prevalência de fraturas vertebrais (0,81 vs. 0,45;  $p = 0,01$ ) e do punho (1,31 vs. 0,83;  $p = 0,01$ ) (em relação a mulheres não infectadas pelo HIV), enquanto a prevalência de fraturas de quadril não foi afetada pelo status de HIV (0,47 vs. 0,56;  $p = 0,53$ ). Um estudo adicional com 128 mulheres hispânicas e afro-americanas na pós-menopausa com e sem HIV relatou menor DMO, aumento do metabolismo ósseo e maiores taxas de perda óssea nas mulheres com HIV.<sup>47</sup>

O uso de TDF tem sido associado com diminuição da função renal, tubulopatia renal proximal (levando à proteinúria e perda de fosfato) e redução na DMO. Também há um risco aumentado de fraturas quando existe associação entre TDF e um IP/r. O início da TARV tem sido associado com uma diminuição de 2 a 6% na DMO, independentemente do esquema ARV utilizado. Entretanto, a perda de DMO é maior com esquemas contendo TDF. Por exemplo, em dois estudos randomizados que comparam TDF/FTC com ABC/3TC, o braço dos indivíduos que receberam TDF/FTC experimentou um declínio significativamente maior na DMO



que o braço do ABC/3TC.<sup>48,49</sup> No estudo ACTG 5257, esquema baseado em INI (RAL) mostrou causar menos perda de massa óssea quando comparado a esquema com IP/r (ATV/r e DRV/r) para pacientes em início de tratamento.<sup>50</sup>

## Depressão

A depressão é uma comorbidade de grande relevância clínica em PVHA. É um dos diagnósticos psiquiátricos mais comuns observados nessa população, com uma prevalência estimada de 20 a 60%.<sup>51,52</sup> Em estudos que examinaram correlações específicas de gênero, o sexo feminino foi identificado como um importante preditor de triagem positivo para depressão.<sup>53</sup> Além disso, as associações entre estigma<sup>54</sup> relacionadas com o HIV e distúrbios psíquicos em geral foram identificadas como importantes preditores de depressão em mulheres que vivem com o vírus.<sup>55</sup> Foi demonstrada associação, também, entre depressão e progressão mais rápida da doença em homens,<sup>56,57</sup> e entre depressão e mortalidade em mulheres.<sup>58</sup>

Sintomas de depressão, incluindo agitação, humor deprimido e insônia, estão ligados a medicamentos comumente usados em pacientes que vivem com HIV, e isso pode influenciar as estratégias da TARV. Deve-se considerar a triagem de rotina para a depressão principalmente em pacientes do sexo feminino, de idade avançada ou com histórico de várias alterações na TARV.

Sabe-se que o EFV é menos tolerado que outros ARV comparadores e que ele pode causar efeitos secundários no SNC (por exemplo, sonhos anormais, tonturas, dor de cabeça, depressão), os quais desaparecem na maioria dos pacientes após algum tempo de uso. Porém, uma análise de quatro estudos comparativos (AIDS Clinical Trial Group – ACTG) mostrou maior taxa de suicídio (ideação suicida ou tentativa de suicídio ou suicídio efetivado)

entre os pacientes tratados com EFV quando comparados àqueles que fizeram uso de outros esquemas que não continham EFV (HR: 2,58; IC 95%: 0,94-7,06;  $p = 0,065$ ).<sup>59</sup> Os principais fatores de risco encontrados nesse estudo foram história psiquiátrica documentada ou uso de medicação psicoativa no prazo de 30 dias antes de entrar no estudo (HR: 3,75; IC 95%: 2,33-6,03;  $p < 0,001$ ). Essa associação, no entanto, não foi encontrada em análises de três grandes coortes observacionais.<sup>60,61</sup> No entanto, na Conferência Internacional de AIDS deste ano, novos dados do estudo START foram apresentados, mostrando que os participantes que utilizaram EFV no grupo de TARV imediata, particularmente aqueles com diagnóstico de doença psiquiátrica prévia (depressão maior, transtorno bipolar, transtorno psicótico incluindo esquizofrenia), tiveram um risco aumentado de comportamento suicida em comparação com controles virgens de tratamento (HR: 4,16; IC 95%: 1,2-14,4;  $p = 0,02$ ).<sup>62</sup>

## TARV inicial para mulheres vivendo com HIV

Existem discrepâncias entre as atuais diretrizes nacionais e internacionais para os pacientes virgens de tratamento. Segundo os consensos da IAS, DHHS e EACS, a primeira linha de tratamento recomendada é baseada nos INI; porém, Brasil e OMS ainda recomendam o início com o EFV, apesar de a OMS ter incluído também o DTG no esquema alternativo em sua última revisão.<sup>23,26,27,63,64</sup>

O EFV deixou de fazer parte do esquema preferencial em muitas diretrizes após vários ensaios clínicos demonstrarem a superioridade de outros esquemas, quando comparados com EFV,<sup>65-68</sup> principalmente devido à toxicidade e tolerabilidade, em especial toxicidade para o SNC e o aumento do risco de suicídio,<sup>59</sup> além da prevalência de resistência transmitida aos ITRNN<sup>69</sup> e baixa barreira genética do

A depressão é uma comorbidade de grande relevância clínica em PVHA.

Eficácia e segurança são fundamentais na escolha do esquema ARV.

medicamento para o desenvolvimento de resistência adquirida.

Sabemos que características de um ou mais componentes do esquema prescrito podem afetar a adesão à TARV. As mulheres são mais propensas que os homens a interromper o tratamento nos estudos de pesquisa, e por razões diferentes.<sup>15,70,71</sup> Esquemas mais simples, com apenas uma tomada ao dia, com número pequeno de comprimidos, sem a exigência de alimentos e com poucos efeitos colaterais ou toxicidade, estão associados a níveis mais elevados de adesão em ambos os sexos.

Vários fatores podem predispor indivíduos a efeitos adversos dos ARV. Portanto, o médico prescritor deve considerar os potenciais efeitos adversos na escolha de um esquema ARV, bem como comorbidades individuais da paciente, medicações concomitantes e história prévia de intolerância às drogas.

As mulheres têm um risco aumentado de osteopenia, osteoporose e fraturas, especialmente após a menopausa, e esse risco é agravado pelo HIV e pela TARV. Esquemas ARV que contêm TDF, IP/r ou ambos estão associados a uma perda de DMO significativamente maior do que esquemas contendo outros ITRNs e RAL. Esquemas poupadores de ITRN, ou com ABC e TAF, podem ser considerados

alternativas ao TDF em pacientes que estão em risco de osteoporose ou osteopenia. Substituir o TDF por um INI também é uma opção terapêutica nesse cenário. Mulheres com risco cardiovascular elevado devem evitar esquemas contendo ABC e LPV/r, se possível. Mulheres podem ter distúrbios psiquiátricos exacerbados pelo EFV e disfunção renal limítrofe ou leve, aumentando o risco de nefrotoxicidade associada ao TDF (tabela 5).

### Conclusões

Eficácia e segurança são fundamentais na escolha do esquema ARV, mas é importante que esses dados sejam disponibilizados a partir de estudos envolvendo uma amostra representativa das mulheres vivendo com HIV. Até o momento, as recomendações terapêuticas para as mulheres são extrapoladas a partir de estudos com populações majoritariamente do sexo masculino, que excluem questões importantes sobre saúde sexual e reprodutiva, presença de comorbidades e climatério.

Na escolha da TARV ideal para mulheres, devemos considerar a compatibilidade dos ARV com contracepção, gravidez, presença de comorbidades e estratégias de prevenção ao HIV, individualizando sempre cada escolha.

Tabela 5 TARV inicial – comparativo entre os principais Guidelines.

Guidelines	Dupla ITRNs				ITRNs			INIs			IPs		
	ABC/3TC	AZT/3TC	TAF/FTC	TDF/XTC	EFV	NVP	RPV	DTG	EVG	RAL	ATV	DRV	LPV
IAS (2016)	*			**									
DHHS (2016)	*			**									
EACS (2015)	*			**									
WHO (2016)													
Brasil (2015)				**									

■ Preferidos; ■ Alternativos; ■ Não recomendados / não disponíveis / situações especiais.

\* Testar HLA-B\*5701.

\*\* Não usar em pacientes com doença ou risco de doença óssea ou renal.

## Referências

- Global AIDS Response Progress Reporting (GARPR) 2016. UNAIDS 2016 estimates.
- Boletim Epidemiológico - AIDS e DST. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília, 2016.
- Curno MJ, Rossi S, Hodges-Mameletzis I, et al. A Systematic review of the inclusion (or exclusion) of women in HIV research: from clinical studies of antiretrovirals and vaccines to cure strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:181-8.
- Clark RA, Squires KE. Gender-specific considerations in the antiretroviral management of HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3: 213-27.
- Berlin JA, Ellenberg SS. Inclusion of women in clinical trials. *BMC Med*. 2009;7:56.
- Parekh A, Fadiran EO, Uhl K, Throckmorton DC. Adverse effects in women: implications for drug development and regulatory policies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4:453-66.
- Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007;21:835-43.
- Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D; French Hospital Database on HIV. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med*. 2006;7:520-9.
- Rosin C, Elzi L, Thurnheer C, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2015;16:319-25.
- Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:499-523.
- Oforokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med*. 2007;4:106-19.
- Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:538-9.
- Wit FW, Kesselring AM, Gras L, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008;46:933-40.
- Lactic Acidosis International Study Group LAISG. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1- infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:2455-64.
- Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, et al.; GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) Study Group. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:349-57.
- Hodder S, Squires K, Gathe J, et al. Elvitegravir (EVG)/cobicistat (COBI)/emtricitabine (FTC)/tenofovir-disoproxil-fumarate (TDF) is superior to ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus FTC/TDF in treatment naïve women with HIV 1 infection (WAVES Study). 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 2015. Vancouver, BC, Canada. Abstract MOLBPE08.
- Orrell C, Hagins D, Belonosova E, et al. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA Study). Program and abstracts of the 21st International AIDS Conference; July 18-22, 2016; Durban, South Africa. Abstract THAB0205LB.
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponível em <[aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf)>. Acessado em setembro 2016.
- World Health Organization. Hormonal contraceptive methods for women at high risk of HIV and living with HIV, 2014 guidance statement. Disponível em <[apps.who.int/iris/bitstream/10665/128537/1/WHO\\_RHR\\_14.24\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128537/1/WHO_RHR_14.24_eng.pdf?ua=1)>. Acessado em setembro 2016.
- HIV Drug Interactions. University of Liverpool. Disponível em [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org). Acessado em setembro 2016.
- Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, et al.; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials*. 2010;11:303-11.
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília, 2015.
- Consolidated Guidelines On The Use Of Antiretroviral Drugs For Treating And Preventing HIV Infection. Recommendations For A Public Health Approach. Second Edition. World Health Organization; 2016.
- Ford N, Mofenson L, Kranzer K, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*. 2010;24:1461-70.
- Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28(Suppl 2):S123-31.

26. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 8.0, October 2015. Disponível em <www.eacsociety.org/files/guidelines\_8\_0-english\_web.pdf>. Acessado em setembro 2016.
27. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016;316:191-210.
28. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, et al.; British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med*. 2014;15 Suppl 4:1-77.
29. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al.; STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based vs. efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: A multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:796-806.
30. McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS*. 2010;24:2416-8.
31. Hegazi A, Mc Keown D, Doerholt K, Donaghy S, Sadiq ST, Hay P. Raltegravir in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Effective transplacental transfer and delayed plasma clearance observed in preterm neonates. *AIDS*. 2012;26:2421-3.
32. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: The male and female genital tract. *Antivir Ther*. 2011;16:1149-67.
33. Boucoiran I, Tulloch K, Pick N, et al. A case series of third-trimester raltegravir initiation: Impact on maternal HIV-1 viral load and obstetrical outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26:145-50.
34. Nóbrega I, Travassos AG, Haguilar T, Amorim F, Brites C. Short communication: use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:1451-4.
35. Mulligan N, Best BM, Capparelli EV, et al. Protocol Team Dolutegravir pharmacokinetics in HIV-infected pregnant and postpartum women. Program and abstracts of the 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2016; Boston, Massachusetts. Abstract 438.
36. Croci L, Trezzi M, Allegri MP, et al. Pharmacokinetic and safety of raltegravir in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1231-2.
37. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.
38. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:245-53.
39. Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al.; German Competence Network Heart Failure; German Competence Network for HIV/AIDS. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:267-74.
40. Womack JA, Chang CC, So-Armah KA, et al. HIV infection and cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001035.
41. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201:318-30.
42. Obel N, Farkas DK, Kronborg G. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med*. 2010;11:130-6.
43. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS*. 2011;25:1289-98.
44. Ribaudo HJ, Benson CA, Zheng Y, et al.; ACTG A5001/ALLRT Protocol Team. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis*. 2011;52:929-40.
45. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:441-7.
46. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV) – infected vs. non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3499-504.
47. Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:554-62.
48. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al.; ASSERT Study Group. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine vs. tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. Oct 15 2010;51(8):963-72.

49. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* Jun 2011;203(12):1791-801.
50. Brown TT, Moser C, Currier JS, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis.* 2015;212:1241-9.
51. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry.* 2001;158:725-30.
52. Troncoso FT, Conterno Lde O. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48:390-8.
53. Bhatia MS, Munjal S. Prevalence of Depression in People Living with HIV/AIDS Undergoing ART and Factors Associated with it. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:WC01-4.
54. Wagner AC, Hart TA, Mohammed S, Ivanova E, Wong J, Loutfy MR. Correlates of HIV stigma in HIV-positive women. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13:207-14.
55. Emler CA. An examination of the social networks and social isolation in older and younger adults living with HIV/AIDS. *Health Soc Work.* 2006;31:299-308.
56. Page-Shafer K, Delorenze GN, Satariano WA, Winkelstein WJr. Comorbidity and survival in HIV-infected men in the San Francisco Men's Health Survey. *Ann Epidemiology.* 1996;6:420-30.
57. Mayne TJ, Vittinghoff E, Chesney MA, Barrett DC, Coates TJ. Depressive affect and survival among gay and bisexual men infected with HIV. *Arch Intern Med.* 1996;156:2233-8.
58. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al.; HIV Epidemiology Research Study Group. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA.* 2001;285:1466-74.
59. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med.* 2014;161:1-10.
60. Smith C, Ryom L, Monforte Ad, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl3):19512.
61. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19214.
62. Arenas-Pinto A, Grund B, Sharma S, et al.; David Cooper for the INSIGHT START Study Group. Increased risk of suicidal behaviour with use of efavirenz: results from the START trial. *AIDS* 2016. Durban, South Africa. Oral #THAB0202.
63. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Ministério da Saúde. Brasília, 2015.
64. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponível em <aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acessado em setembro 2016.
65. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al.; STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir vs. efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:77-85.
66. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al.; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.
67. Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, Florence E, Portilla J, Walmsley S. Dolutegravir (DTG) + abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment naïve HIV subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467). Presented at: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2014. Washington, D.C.
68. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al.; GS-US-236-0102 Study Team. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs. single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:e118-20.
69. Snedecor SJ, Khachatryan A, Nedrow K, et al. The prevalence of transmitted resistance to first-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and its potential economic impact in HIV-infected patients. *PLoS One.* 2013;8:e72784.
70. Squires KE, Johnson M, Yang R, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:363-70.
71. Kempf MC, Pisu M, Dumcheva A, Westfall AO, Kilby JM, Saag MS. Gender differences in discontinuation of antiretroviral treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:336-41.